



Національна академія медичних наук України

Всеукраїнська асоціація кардіологів України

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України»

Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

Видається із січня 1994 року

Виходить 6 разів на рік

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(Додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України № 528 від 12.05.2015 р.)

Журнал зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar та PИHЦ, системі CrossRef

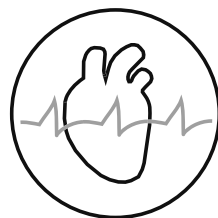
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том
26

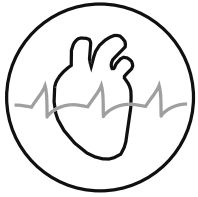
Номер
2

2019



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2019



Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

Головний редактор: О. М. Пархоменко

Заступник головного редактора: Л. Г. Воронков

Відповідальний секретар: Л. А. Міщенко

Редакційна колегія:

К. М. Амосова (Київ)

І. П. Вакалюк (Івано-Франківськ)

В. А. Візир (Запоріжжя)

М. М. Долженко (Київ)

В. Є. Досенко (Київ)

І. М. Ємець (Київ)

О. Й. Жарінов (Київ)

В. М. Жебель (Вінниця)

Ю. А. Іванів (Львів)

Ю. І. Карпенко (Одеса)

В. М. Коваленко (Київ)

О. А. Коваль (Дніпро)

С. М. Кожухов (Київ)

О. В. Коркушко (Київ)

М. І. Лутай (Київ)

Б. М. Маньковський (Київ)

О. І. Мітченко (Київ)

О. Г. Несукай (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

М. В. Рішко (Ужгород)

А. В. Руденко (Київ)

К. В. Руденко (Київ)

Ю. С. Рудик (Харків)

О. С. Сичов (Київ)

Ю. М. Сіренко (Київ)

Ю. М. Соколов (Київ)

Т. В. Талаєва (Київ)

В. К. Ташук (Чернівці)

Б. М. Тодуров (Київ)

С. М. Фуркало (Київ)

В. Й. Целуйко (Харків)

В. О. Шумаков (Київ)

А. В. Ягенський (Луцьк)

Міжнародна наглядова рада:

M. Banach (Польща)

J.-P. Bassand (Франція)

S. Goto (Японія)

I. Gusak (США)

R. Hatala (Словаччина)

H. Katus (Німеччина)

M. Kosiborod (США)

V. Tchimburiдзе (Грузія)

A. Torbicki (Польща)

F. Verheugt (Нідерланди)

P. Vidimsky (Чехія)

M. Viigimaa (Естонія)

Реєстраційне свідоцтво

Серія KB № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Засновник:

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України»

Адреса редакції:

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска" НАМН України»

вул. Народного Ополчення, 5

м. Київ, Україна, 03151

За зміст статей та викладені в них факти несуть відповідальність автори.

Передрук опублікованих статей – тільки з дозволу редакції та з посиланням на джерело.

За зміст інформаційних матеріалів редакція відповідальності не несе.

Видавець:

ТОВ «Четверта хвиля»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6172 від 07.05.2018 р.

Адреса видавця:

просп. В. Лобановського, 119, оф. 213

03039, м. Київ

Тел.: (44) 221-13-82

E-mail: 4w@4w.com.ua

Комп'ютерна верстка: Т. Ю. Циганчук

Літературний редактор: І. М. Чубко

Коректор: Л. О. Сідько

Підписано до друку 25.04.2019 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 9

Передплатний індекс 74520

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

Практичні рекомендації / Practical guidelines

Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології

Робоча група: Л.Г. Воронков, О.Є. Березін (модератори), В.Ю. Жарінова, В.М. Жебель, О.А. Коваль, Ю.С. Рудик, О.М. Пархоменко, В.Й. Целуйко

11 Biological markers and their use in heart failure. Consensus of Ukrainian Association of Cardiology, Ukrainian Heart Failure Association and Ukrainian Association on Acute Cardiovascular Care

Working group: L.G. Voronkov, O.E. Berezin (moderators), V.Yu. Zharinova, V.M. Zhebel, O.A. Koval, Yu.S. Rudyk, O.M. Parkhomenko, V.Y. Tseluiko

Оригінальні дослідження / Original research

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Показники коронарографії у хворих із гострим коронарним синдромом та фібриляцією передсердь

В.Й. Целуйко, Ф. Бен Салем, Н.А. Лопіна

23 Indicators of coronary angiography in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation

V.Y. Tseluiko, F. Ben Salem, N.A. Lopina

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на зміни артеріального тиску при добовому моніторингу залежно від ранкового або вечірнього прийому

О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко, О.О. Торбас, С.М. Кушнір, Г.Ф. Примак

32 Effect of angiotensin II receptor blockers on blood pressure changes at daily monitoring depending on morning or evening reception

O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, G.F. Prymak

Серцева недостатність / Heart failure

Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців

**Л.Г. Воронков, К.В. Войцеховська,
Л.П. Паращенко**

Сердечная недостаточность, требующая госпитализации, у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство по поводу клапанной патологии сердца

А.В. Жадан

48 Clinical and instrumental characteristics of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on weight loss within the previous 6 months

**L.G. Voronkov, K.V. Voitsekhovska,
L.P. Parascheniuk**

57 Heart failure requiring hospitalization in patients after cardiac surgery for valvular heart disease

A.V. Zhadan

Кардіологія і світогляд / Cardiology and worldview

Сонифікація серцевих аритмій в музиці Бетховена, или «The heartfelt music of Ludwig van Beethoven»-2

В.И. Березуцкий, М.С. Березуцкая

63 Sonification of cardiac arrhythmias in the Beethoven's music, or «The heartfelt music of Ludwig van Beethoven»-2

V.I. Berezutsky, M.S. Berezutska

Лекції / Lectures

Антиаритмические препараты: механизмы действия, клинические эффекты, показания к применению

А.Н. Соловьян, Т.В. Михалева

76 Antiarrhythmic drugs: mechanisms of action, clinical effects, indications for use

G.M. Solovyayn, T.V. Mikhaliyeva

Інформація / Information

До відома авторів

91 Information for authors

Мета журналу

Метою журналу є публікація науково-практичних матеріалів найвищої якості у галузі теоретичної, експериментальної та клінічної кардіології, висвітлення сучасних світових і вітчизняних досягнень та рекомендацій із лікування серцево-судинних захворювань.

Редакційна політика

1. Автор надсилає статтю на адресу редакції. Вимоги щодо оформлення матеріалів публікуються в кожному числі журналу.

2. Рішення редакції про прийняття статей до друку базується на висновку незалежного рецензента та аналізі відповідності роботи правилам публікації. При цьому редакція керується принципами неупередженості, конфіденційності та академічної доброчесності. Положення про видавничу етику містяться на сайті журналу (www.ucardioj.com.ua).

3. Редакція пересилає статтю без ідентифікації автора до незалежного рецензента. Рецензування є подвійним сліпим.

4. Після отримання зауважень та пропозицій рецензента стаття розглядається редактором журналу. За необхідності редакція надсилає авторові узагальнений висновок протягом 4 тижнів.

5. Автори вносять виправлення у статтю відповідно до зауважень рецензента та коментарів редактора і надсилають її повторно у стислий термін.

6. Після повторного розгляду рецензентом у разі позитивного висновку стаття вводитьсь до змісту журналу. У разі виникнення дискусії між автором і рецензентом редакція – для прийняття об'єктивного висновку – призначає ще одного рецензента. Усі спірні питання розглядаються на засіданні редколегії.

7. Редакція надсилає підготовлену до публікації в журналі зверстану статтю авторові з метою остаточної перевірки тексту та ілюстративного матеріалу.

8. Усі статті, опубліковані в часописі, розміщуються на веб-сайті журналу (www.ucardioj.com.ua).

9. Журнал дотримується політики відкритого доступу до опублікованих матеріалів, визнаючи пріоритетними вільне поширення наукової інформації та обмін знаннями задля глобального суспільного прогресу. Користувачі мають можливість вільно читати, завантажувати, копіювати та поширювати тексти з навчальною та науковою метою з обов'язковим зазначенням авторства та вихідних даних у журналі.

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Запрошуємо вас до участі
у IX Науково-практичній конференції
Асоціації аритмологів України
16–17 травня 2019 р.

м. Київ, вул. Госпітальна, 4, готель «Русь»

У ПРОГРАМІ КОНФЕРЕНЦІЇ

- Фундаментальна аритмологія
- Невідкладна допомога при аритміях
- Методи функціональної діагностики в аритмології
- Катетерна радіочастотна абляція
- Інвазивні та неінвазивні електрофізіологічні методи діагностики і лікування порушень ритму та провідності серця
- Раптова серцева смерть
- Фармакологічні засоби в лікуванні аритмії
- ТромбоеMBOLІчні ускладнення та їх попередження
- Конкурс молодих вчених та секція стендових доповідей

УДК 616.12-008.46+616.153

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122>

Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології

Робоча група: Л.Г. Воронков, О.Є. Березін (модератори),
В.Ю. Жарінова, В.М. Жебель, О.А. Коваль, Ю.С. Рудик,
О.М. Пархоменко, В.Й. Целуйко

Наведений консенсус присвячений обговоренню місця і ролі різних підходів до діагностики, стратифікації ризику та індивідуалізованої терапії пацієнтів із серцевою недостатністю (СН), які засновані на визначенні концентрацій біологічних маркерів, що відображають різні патофізіологічні стадії розвитку СН. Практичні рекомендації з використання біологічних маркерів при СН, що є актуальними, були введені з урахуванням категорій доказовості (*табл. 1*) та сили рекомендацій (*табл. 2*) після погодженого рішення експертів нашої країни (категорія доказів С), прийнятого на підставі ретельного аналізу даних досліджень у цій галузі. З цієї метою опрацьовано дані, опубліковані за останні 5 років у вітчизняній та зарубіжній літературі, а також рекомендації зарубіжних консенсусів з діагностики, прогнозування та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (European Cardiology Society, 2016), Американської колегії кардіологів / Американської серцевої асоціації та Американської асоціації із серцевої недостатності (American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America, 2017).

Консенсус адресований, насамперед, сімейним лікарям, лікарям-терапевтам і кардіологам поліклініки та стаціонарів, анестезіологам, лікарям відділень інтенсивної терапії, клінічним фармакологам, викладачам медичних вищих навчальних закладів, а також лікарям інших спеціальностей. Він може бути основою при розробленні стандартів надання медичної допомоги населенню України. У консенсусі головну увагу приділено практично орієнтованому вибору біологічних маркерів, які мають потужні властивості при встановленні первинного діагнозу СН, прогностичний потенціал при стратифікації хворих із високим ризиком маніфестації СН і прогнозуванні перебігу СН на амбулаторному та госпітальному етапах лікування.

Вступ

СН розглядають як одну з найважливіших причин передчасної смерті в пацієнтів зі встановленим серцево-судинним захворюванням [1]. Поширеність СН має стійку тенденцію до зростання в усьому світі, незважаючи на значний прогрес у профілактиці й лікуванні серцево-судинних хвороб протягом двох останніх десяти-

Воронков Леонід Георгійович, д. мед. н., проф., зав. відділу
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: lgvoronkov@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 26 березня 2019 р.

Таблиця 1

Категорії доказовості для введення до клінічних рекомендацій

Категорія доказовості	Джерело доказовості	Визначення
A	Рандомізовані контрольовані дослідження	Докази базуються на результатах добре спланованих рандомізованих досліджень, проведених за участю достатньої кількості пацієнтів, необхідних для отримання достовірних результатів. Можуть бути обґрунтовано рекомендовані для широкого застосування
B	Рандомізовані контрольовані дослідження	Докази базуються на результатах рандомізованих контрольованих досліджень, однак кількість залучених пацієнтів недостатня для вірогідного статистичного аналізу. Рекомендації можуть бути поширені на обмежену популяцію
C	Нерандомізовані клінічні дослідження	Докази базуються на результатах нерандомізованих клінічних досліджень, проведених за участю обмеженої кількості пацієнтів

Таблиця 2

Клас (сила) рекомендацій

Клас (сила) рекомендацій	Співвідношення користь / ризик	Визначення
I (значна сила)	Користь >>> ризик	Рекомендоване втручання, вид лікування, без сумніву, корисні й ефективні
IIa (помірна сила)	Користь >> ризик	Дані на користь ефективності рекомендованого втручання або виду терапії переважають протилежну думку
IIb (низька сила)	Користь ≥ ризик	Дані на користь ефективності рекомендованого втручання або виду терапії менш очевидні та мають суперечливий характер
IIIa (помірна сила)	Користь = ризик	Користь, ефективність рекомендованого втручання, терапії не підтверджена в дослідженнях
IIIb (значна сила)	Користь < ризик	Втручання може принести шкоду

літь. Крім того, формування хронічної СН характеризується високим рівнем ургентної госпіталізації, пов'язаної з великими фінансовими витратами для системи охорони здоров'я. Сучасні клінічні рекомендації різних медичних асоціацій високого рівня репутації надають великого значення вдосконаленню методів ранньої діагностики, профілактики та індивідуалізованого лікування СН [2]. Передбачається, що біологічні маркери, які свідчать про різні патофізіологічні стадії СН, зберігають своє значення як потужний інструмент діагностики гострої і хронічної СН, стратифікації пацієнтів у групи високого ризику виникнення та прогресування СН, а також як імовірний предиктор ефективності лікування СН [3, 4].

Традиційні біологічні маркери серцевої недостатності

До теперішнього часу чинні клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів (ECS, 2016) [1] і об'єднані рекомендації Американської колегії кардіологів, Американської серцевої асоціації, Асоціації фахівців із серцевої недостатності (ACC/AHA/HFSA, 2017) [5] припускають можливість використання в рутинній клінічній практиці досить обмеженої кількості біологічних маркерів, щодо яких отримано сприятливі дані у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів з документованою СН або високим ризиком її маніфестації (табл. 3). Існують докази поліпшення рівня первинної діагностики гострої та

Таблиця 3

Сучасні рекомендації з використання біомаркерів для діагностики та лікування гострої і хронічної СН

Мета застосування	Групи пацієнтів	Клас рекомендацій	Рівень доказів
НУП (МНУП, NT-proBNP або MR-proANP)			
Підтвердження діагнозу СН	Пацієнти з прогресуванням диспное і підозрою на гостру або хронічну СН	I	A
	Пацієнти з раптово виниклою задишкою і підозрою на гостру або хронічну СН, коли етіологію диспное не встановлено	I	A
	Пацієнти з підозрою на гостру СН	IIb	C
Заперечення діагнозу СН	Амбулаторні пацієнти з підозрою на СН	I	A
Прогнозування перебігу СН	Пацієнти з підтвердженою СН	I	A
	Госпіталізовані пацієнти з гострою СН	I	A
	Пацієнти з СН безпосередньо перед виписуванням з лікарні	IIa	B
Стратифікація ризику СН	Пацієнти з високим ризиком маніфестації СН	IIa	B
Біомаркер-контрольована терапія	Амбулаторні пацієнти з хронічною СН	IIa	B
Біомаркери міокардіального ушкодження (високочутливі кардіальні тропоніни T/I)			
Стратифікація ризику СН	Пацієнти з підтвердженою гострою або хронічною СН	I	A
	Пацієнти з гострою СН	I	A
Біомаркери кардіального фіброзу (галектин-3)			
Прогнозування перебігу СН	Амбулаторні пацієнти з хронічною СН	IIb	B
	Госпіталізовані пацієнти з гострою або хронічною СН	IIb	A
	Пацієнти з СН безпосередньо перед виписуванням з лікарні	IIa	B
Біомаркери запалення та кардіального фіброзу (sST2)			
Прогнозування перебігу СН	Пацієнти зі встановленою СН	I	A
	Госпіталізовані пацієнти з гострою або хронічною СН	I	A
	Пацієнти з СН безпосередньо перед виписуванням з лікарні	IIa	B

СН – серцева недостатність; НУП – натрійуретичні пептиди; МНУП – мозковий натрійуретичний пептид; NT-proBNP – N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду; MR-proANP – середньо-регіонарний пропептид передсердного НУП; sST2 – розчинний рецептор супресора туморогенності-2.

хронічної СН, стратифікації ризику виникнення та/або прогресування СН і поліпшення прогнозу СН незалежно від її етіології, клінічної форми або фенотипу (СН зі зниженою (< 40 %) / збере-

женою (≥ 50 %) / середньою (40–49 %) фракцією викиду) при застосуванні біомаркерів біомеханічного стресу (натрійуретичні пептиди, НУП), міокардіального фіброзу (галектин-3, розчинний

супресор рецептора туморогенності-2) і міокардіального пошкодження (високочутливі кардіальні тропоніни T/I) [5–7].

Натрійуретичні пептиди

Сімейство НУП представлено передсердним НУП (ПНУП), мозковим НУП (МНУП), ендотеліальним НУП (С-тип НУП), а також D-типом НУП, роль якого вивчається. ПНУП та МНУП активно вивільняються кардіоміоцитами у відповідь на біомеханічне розтягнення, «перевантаження» об'ємом, міокардіальне пошкодження, а також у результаті впливу низки інших чинників: ішемія / реперфузія / некроз, метаболічне або токсичне пошкодження, мембранна нестабільність, запалення та опромінення [8]. С-тип НУП активно секретується ендотеліоцитами судин унаслідок ефекту демпфірування судинної стінки та безпосереднього впливу інших чинників, таких як ангіотензин II, ендотелін-1, вазопресин, фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-2. З біологічної точки зору система НУП є фізіологічним антагоністом симпатoadреналової (САС) та ренін-ангіотензинової (РАС) систем, яка відповідає за ко-регуляцію діурезу / натрійурезу, електролітний гомеостаз, люситропізм, вазодилатацію, а також безпосередньо супресує непрямі тканинні ефекти САС та РАС, а саме: пригнічує проліферацію, диференціювання, клітинний ріст та міграцію, апоптоз, накопичення позаклітинного матриксу, протидіє фіброзу, запаленню та має органопротекторні властивості. Біологічні ефекти ПНУП та МНУП забезпечуються зв'язуванням з відповідними НУП-рецепторами типу А. Останні широко виражені на поверхні багатьох клітин, у тому числі в клітинах нирок, надирників, серця, легень, ендотелію та в гладенькій мускулатурі судин і ЦНС, а також пов'язані з цГМФ [9].

Ген, відповідальний за синтез МНУП, локалізується в дистальному відділі короткого плеча першої хромосоми, трохи вище від відповідного гена, який кодує продукцію ПНУП. Необхідно відзначити, що в секреторних гранулах кардіоміоцитів передсердь і шлуночків синтезований ПНУП співіснує з попередником МНУП, який складається зі 108 амінокислотних залишків. При цьому продукція, акумуляція та вивільнення МНУП не залежать від таких у ПНУП. Надалі попередник МНУП трансформується у власне МНУП і біологічно неактивний фрагмент – N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) [10].

Переважає деградація МНУП здійснюється неприлізином, який є нейтральною ендопептидазою. Поряд із МНУП неприлізин бере участь у кліренсі інших біологічно активних речовин, а

саме брадикініну, ангіотензину II, лептину, адипонектину, вісфатину, роль яких при прогресуванні ХСН встановлено не в повному обсязі. Крім того, неприлізин запобігає формуванню ХСН-асоційованого амілоїду, основним фібрилярним компонентом якого є МНУП. Неактивні фрагменти метаболізму НУП мають нирковий кліренс та можуть визначатися у підвищених концентраціях у осіб похилого та старечого віку, а також у пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації [10, 11].

Кліренс С-НУП здійснюється за допомогою двох основних механізмів, а саме ендцитозу з подальшою лізосомальною деградацією, модульованою С-типом рецепторів до НУП, а також за допомогою неспецифічної мембран-асоційованої нейтральної ендопептидази [11].

NT-фрагмент МНУП має більший період напіввиведення, ніж МНУП. Деградація NT-proBNP не пов'язана безпосередньо з активацією нейтральної ендопептидази і може здійснюватися іншими, менш вивченими ензиматичними шляхами. У цілому необхідно відзначити, що кліренс неактивних фрагментів НУП здійснюється переважно в печінці, нирках і легеневій тканині [12].

У здорових осіб МНУП визначається в дуже низьких концентраціях у периферійній крові. Період напіврозпаду пептиду в плазмі крові становить усього 20 хв. На відміну від ПНУП, концентрація МНУП у плазмі не має таких істотних варіацій у здорових осіб, хоча описані циркадні варіації секреції МНУП.

Міокардіальне розтягнення є основним тригером синтезу та вивільнення МНУП та ПНУП. Отже, у хворих із СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та в пацієнтів із гіпертрофією міокарда лівого шлуночка (ЛШ) з ізольованими релаксаційними порушеннями на тлі нормальної ФВЛШ вміст у плазмі обох представників системи НУП значно менший за такий у хворих з гострою СН або із хронічною СН зі зниженою ФВЛШ [13]. Тим не менш, у всіх хворих із СН або з гіпертрофією серця вміст у плазмі крові МНУП та ПНУП був статистично значуще вищий за нормальні значення. У *табл. 4* наведені дані про основні причини, які призводять до підвищення вмісту НУП.

Численними дослідженнями встановлено, що вміст у плазмі крові МНУП та NT-proBNP корелює з такими ехокардіографічними показниками діастолічної та систолічної функції, як кінцево-діастолічний тиск у лівому та правому шлуночках, фракція викиду лівого та правого шлуночків, E/e', поздовжня та циркулярна деформація ЛШ та об'єм лівого передсердя [14, 15]. Встановлено, що концентрація МНУП та NT-proBNP відобра-

Таблиця 4

Потенційні причини щодо змін концентрації НУП у сироватці крові

Захворювання	Характер змін	Причини змін концентрації НУП	
		Первинні	Вторинні
Гостра та хронічна СН	↑↑↑	Біомеханічний міокардіальний стрес / перевантаження об'ємом	Зниження ШКФ, ішемія, метаболічне пошкодження міокарда
ГКС / ІМ	↑↑	Міокардіальне пошкодження	Перевантаження об'ємом, біомеханічний міокардіальний стрес, ішемія, некроз
Фібриляція / тріпотіння передсердь	↑↑	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів	Ішемія, біомеханічний міокардіальний стрес
Міокардит / кардіоміопатія	↑-↑↑	Міокардіальне пошкодження	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів унаслідок запалення, втрати селективності сарколеми, перевантаження об'ємом, біомеханічного міокардіального стресу
Гіпертрофія міокарда	↑	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів	Біомеханічний міокардіальний стрес
Кардіоверсія	↑	Міокардіальне пошкодження	Метаболічне ураження міокарда
Хіміотерапія при онкологічних захворюваннях	↑	Токсико-метаболічне ураження кардіоміоцитів	Біомеханічний міокардіальний стрес
Захворювання перикарда та вади серця	↑-↑↑	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів	Біомеханічний міокардіальний стрес, перевантаження об'ємом та тиском
Легенева гіпертензія	↑-↑↑	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів	Біомеханічний міокардіальний стрес, перевантаження об'ємом, ішемія
Серцево-судинна / торакальна хірургія	↑	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів	Біомеханічний міокардіальний стрес, ретенція рідини, перевантаження об'ємом, міокардіальне ураження
Вік	↑	Зниження ШКФ та ензиматичної деградації неприлізином	Біомеханічний міокардіальний стрес
Цукровий діабет	↑-↑↑	Зниження ШКФ та ензиматичної деградації неприлізином	Біомеханічний міокардіальний стрес, міокардіальне ураження, перевантаження об'ємом
ХОЗЛ	↑↑	Біомеханічний міокардіальний стрес, зниження ензиматичної деградації	Перевантаження об'ємом та тиском, ураження кардіоміоцитів
Ожиріння	↓	Підвищення ензиматичної деградації (глікозилювання – для NT-proBNP, неприлізин – для МНУП)	Підвищення ШКФ
Анемія	↑	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів	Метаболічне міокардіальне ураження, біомеханічний міокардіальний стрес, ішемія / гіпоксія
Ниркова дисфункція	↑	Зниження ШКФ	Біомеханічний міокардіальний стрес, метаболічне міокардіальне ураження
Критичні стани, сепсис, опіки, травми	↑-↑↑	Зниження ШКФ	Метаболічне міокардіальне ураження, біомеханічний міокардіальний стрес, ішемія / гіпоксія

ГКС – гострий коронарний синдром; ІМ – інфаркт міокарда; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; МНУП – мозковий натрійуретичний пептид; NT-proBNP – N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду; ↑ – м'яке підвищення; ↑↑ – помірне підвищення; ↑↑↑ – значне підвищення; ↓ – зниження.

жає порушення релаксаційної функції міокарда незалежно від віку, статі, ниркової функції та індексу маси тіла. При цьому вміст у плазмі крові МНУП > 100 пг/мл та NT-proBNP > 600 пг/мл є незалежними предикторами діастолічної дисфункції [16].

В ICON study (International Collaboration on NT-proBNP) встановлено чутливість, специфічність, предикторну цінність NT-proBNP у хворих із гострою СН [17]. Отримані дані свідчили про те, що вміст NT-proBNP у плазмі крові менше 300 пг/мл у хворих із гострим диспноє з чутливістю майже 90 % заперечує наявність гострої СН. При цьому достатня специфічність (97, 90 та 85 %) рівня NT-proBNP для підтвердження діагнозу гострої СН для осіб віком менше 50 років, 50–75 років та понад 75 років відповідно досягається при діагностичних точках розподілу вмісту цього біомаркера, які дорівнюють відповідно 450, 900 та 1800 пг/мл. Необхідно відзначити, що типовим для гострої СН є вміст NT-proBNP у плазмі крові, у понад 50 разів вищий за нормальні значення.

Чинні клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів (2016) з цього приводу [1] визначають 300 пг/мл для вмісту NT-proBNP з метою заперечення підозрюваного діагнозу гострої СН.

Після того як у клінічну практику увійшли блокатори рецепторів ангіотензину II та неприлізину (БРАН), NT-proBNP залишається єдиним біологічним маркером з групи НУП, концентрацію якого можна виміряти серійно протягом періоду лікування. Дійсно, неприлізин є нейтральною ендопептидазою, яка бере участь у деградації ПНУП, МНУП, С-НУП, а також інших пептидів, таких як брадикінін, апелін, ангіотензин II [18]. У результаті період напівжиття НУП зростає, й визначення їх концентрації відображає скоріше її кліренс, ніж тяжкість СН. Оскільки кліренс NT-proBNP не залежить від активності неприлізину, NT-proBNP є рекомендованим прогностичним біомаркером у хворих, які отримують терапію БРАН [19].

Для амбулаторних пацієнтів із підозрою щодо хронічної СН вміст NT-proBNP понад 125 пг/мл розглядається як такий, що підтверджує діагноз незалежно від ФВЛШ [20–24]. При цьому широкий спектр захворювань (фібриляція передсердь, гіпертрофія ЛШ, цукровий діабет, хронічне захворювання нирок, мозковий інсульт) можуть супроводжуватися м'яким підвищенням циркулюючого вмісту НУП, зокрема NT-proBNP, поза СН (див. табл. 2). Водночас у хворих із абдомінальним ожирінням переважно за рахунок підвищення ендогенної активності неприлізину рівень НУП може бути менший за очікуваний [25–30].

Прогностична цінність НУП при СН є доведеною. Так, у дослідженні ValHeFT therapeutic trial

(Valsartan Heart Failure Trial) вміст МНУП та NT-proBNP залишалися незалежними предикторами загальної смерті, серцево-судинної смерті та невідкладної госпіталізації хворих із СН зі зниженою ФВЛШ після корекції за віком, статтю, коморбідними станами та біохімічними показниками [31]. У дослідженні I-PRESERVE підвищення циркулюючого вмісту NT-proBNP у хворих із СН зі збереженою ФВЛШ було предиктором смертельних клінічних наслідків та повторної госпіталізації [32]. У субдослідженні PARADIGM trial (A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) встановлено, що в пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та вихідним рівнем NT-proBNP понад 1000 пг/мл (n=51292) падіння концентрації NT-proBNP нижче 1000 пг/мл унаслідок лікування приводило до зменшення на 59 % кількості смертей та госпіталізацій порівняно з пацієнтами, в яких вміст NT-proBNP залишався стабільним [33]. Дослідження, у яких вивчали ефект терапії СН, що була контрольована за рівнем НУП, зазвичай давали нейтральні результати, але значне зниження вмісту NT-proBNP у плазмі крові (20 % та більше) супроводжувалося поліпшенням клінічного стану, зниженням ризику повторних госпіталізацій та поліпшенням прогнозу [34, 35]. У деяких метааналізах підтверджено, що досягнення вмісту NT-proBNP менше 1000 пг/мл асоціюється з поліпшенням прогнозу СН [36, 37]. Крім того, в дослідженнях PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease) та STOP-HF (The St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) визначення початкового рівня НУП запобігає виникненню дисфункції ЛШ або маніфестної СН [38, 39].

Таким чином, рівень у плазмі крові МНУП та NT-proBNP є потужним біомаркером клінічного перебігу СН незалежно від її етіології, ФВЛШ, віку та статі хворих, наявності коморбідних станів. Підвищення концентрації МНУП та NT-proBNP тісно асоціюється з ризиком загальної та серцево-судинної смерті, ризиком госпіталізації внаслідок прогресування СН та потребує модифікації лікування СН.

Галектин-3

Галектин-3 являє собою розчинний β -галактозид-пов'язаний протеїн, який активно вивільнюється активованими мононуклеарами / фагоцитами внаслідок активації з боку прозапальних цитокінів [40]. Головною біологічною роллю галекти-

ну-3 є активація фібробластів для подальшого синтезу колагену позаклітинного матриксу [41]. Галектин-3 має здатність до розпізнавання молекул вуглеводів і колаген-подібних доменів, що дозволяє взаємодіяти з широким спектром позаклітинних матриксних протеїнів, цукрів, N-ацетиллактозів, а також негліколізованих молекул, таких як мембрано-асоційовані (CD11b / CD18 макрофагів) і позаклітинні рецептори (колаген IV типу) [42]. Крім того, галектин-3 переважно пов'язує матриксні гліколізовані протеїни, включаючи ламінін, фібронектин і тенасцин [43].

Галектин-3 експресується на поверхні мембран макрофагів, еозинофілів, нейтрофілів, мастоцитів, а також ідентифікується у складі тканин легенів, селезінки, шлунково-кишкового тракту, наднирників, сечоводів, яєчників. У фізіологічних умовах вміст останнього в нирках, серці, мозку, підшлунковій залозі та печінці мінімальний [42]. У міокарді хворих із СН галектин-3, ймовірно, є інтегральним протеїном, що забезпечує взаємодію різних індукторів серцево-судинного ремоделювання, зокрема, таких як трансформівний фактор росту- β , інтерферон- γ , ангіотензин II і альдостерон [44]. Є дані про здатність галектину-3 регулювати інтенсивність апоптозу і накопичення позаклітинного матриксу в різних тканинах за рахунок активації фібробластів, міофібробластів і макрофагів, а також брати участь у глікації внутрішньоклітинних протеїнів. Встановлено, що внутрішньоклітинні ефекти галектину-3 опосередковуються тетрапептид N-ацетил-Ser-Asp-Lys-Pro (N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro – ac-SDKP), який деградує при безпосередній участі ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Припускають, що позитивний вплив інгібіторів АПФ щодо реверсії серцево-судинного ремоделювання і гіпертрофії міокарда зокрема може бути обумовлений зниженням експресії ac-SDKP як вторинного месенджера галектину-3. Більше того, за рахунок супресії накопичення кінцевих продуктів глікації внутрішньоклітинних протеїнів шляхом зниження експресії тетрапептиду ac-SDKP інгібітори АПФ здатні надавати сприятливий вплив щодо «жорсткості» судинної стінки [42].

Попередні доклінічні та клінічні дослідження продемонстрували центральну роль галектину-3 в прогресуванні позаклітинного ремоделювання і накопиченні екстрацелюлярного матриксу, що сприяє фіброзу і порушенню глобальної контрактильної і релаксаційної здатності міокарда, що супроводжується підвищенням аритмогенної активності й дилатацією порожнин серця [44–47].

Підвищення експресії галектину-3 виявляється при гострій / гостро декомпенсованій і хронічній СН незалежно від її фенотипу й етіології [44].

Разом з тим, у загальній популяції надмірний рівень галектину-3 зазвичай детектується у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями і високим ризиком маніфестації СН [45].

Встановлено, що при гострій та хронічній СН концентрація галектину-3 в периферійній крові позитивно корелює з рівнем NT-proBNP, сироватковими маркерами екстрацелюлярного ремоделювання (амінотермінальний пропептид проколагену типу I і типу III, матриксна металопротеїназа (ММП)-2, тканинний інгібітор ММП-1) і негативно – зі швидкістю клубочкової фільтрації [45]. Однак взаємозв'язку між галектином-3, віком пацієнтів і циркулюючим пулом кардіальних тропонінів не виявлено [46]. Хоча експресія галектину-3 зростає пропорційно до тяжкості СН, діагностична цінність NT-proBNP виявилася кращою за таку, що встановлена для галектину-3 [47]. Навпаки, прогностична цінність короткострокового прогнозу з урахуванням усіх випадків повторної госпіталізації внаслідок прогресування СН, рівня загальної і серцево-судинної смерті для галектину-3 виявилася вищою порівняно з такою у NT-proBNP [48].

Галектин-3 є досить чутливим біомаркером високого ризику загальної смерті, серцево-судинної смерті і клінічних подій, асоційованих із прогресуванням СН. Разом з тим, у ході рандомізованих клінічних досліджень не доведено жодних переваг галектину-3 порівняно з NT-proBNP, розчинним рецептором супресора туморогенності (sST2), фактором зростання / диференціювання-15 і високочутливим C-реактивним протеїном щодо можливості прогнозувати серцево-судинну смерть і смерть унаслідок прогресування СН [48–50]. З іншого боку, комбінація МНУП і галектину-3 у хворих із хронічною СН більш точно відображає ризик настання смертельних подій, ніж кожен із цих біомаркерів окремо [51–55]. У пацієнтів з позитивною відповіддю на лікування СН не виявлено суттєвої динаміки вмісту галектину-3 в крові, тоді як концентрація NT-proBNP статистично значуще знижувалася [54, 55].

Розчинний супресор рецептора туморогенності-2

Супресор рецептора туморогенності-2 (ST2) належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), який представлено у мембрано-асоційованій (ST2L) і розчинній (sST2) формах. Як мультифункціональний протеїн, ST2 взаємодіє зі своїм лігандом ІЛ-33 і через експресію міокардіальної mPНК, що залежить від прозапальних Th1-цитокінів (фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-2, інтерлейкін-4, інтерферон- γ),

сприяє гіпертрофії міокарда, збільшенню позаклітинного фіброзу, дилатації порожнин серця і зниженню контрактильних / релаксаційних якостей міокарда [56].

sST2 розглядається як біомаркер міокардіального фіброзу і біомеханічного стресу, який має високу предикторну цінність щодо серцево-судинних подій у пацієнтів з гострою та хронічною СН [57]. Дійсно, рівень циркулюючого sST2 при гострій і гостро декомпенсованій СН достовірно перевищує такий при асимптомній дисфункції міокарда і при маніфестній хронічній СН [58]. При цьому досягнення еуволемічного стану і реверсія клінічних ознак СН супроводжуються суттєвим зниженням концентрації sST2 у крові хворих [59, 60]. Встановлено, що вміст sST2 у плазмі крові пацієнтів з маніфестною СН незалежно від її етіології позитивно корелює з концентраціями МНУП і фактора росту / диференціювання-15 [61].

Важливо, що порівняно з іншими біологічними маркерами, включаючи НУП, галектин-3, фактор росту / диференціювання-15, sST2 відрізняється найменшою біологічною варіабельністю [62]. Вміст sST2 понад 35 нг/мл зберігає своє прогностичне значення щодо загальної смерті, серцево-судинної смерті і ризику госпіталізації внаслідок СН незалежно від етіології та фенотипу гострої та хронічної СН [63]. Разом з тим, рівень sST2 при виписуванні пацієнтів з СН зі стаціонару (після досягнення еуволемічного стану і клінічної стабілізації) має вищий предикторний потенціал для повторної госпіталізації, ніж концентрація sST2 у день госпіталізації [64, 65]. Хоча обидва біологічні маркери фіброзу (галектин-3 і sST2) є предикторами клінічних подій, пов'язаних із СН (повторні госпіталізації, декомпенсація і смерть), пряме порівняння sST2 і галектину-3 показує переваги sST2 перед останнім [18]. Водночас sST2 і галектин-3 демонструють набагато вищий прогностичний потенціал, ніж НУП, у пацієнтів з хронічною СН [66–68].

Високочутливі кардіальні тропоніни Т/І

Клінічне значення підвищення плазматичного пулу тропонінів Т/І для пацієнтів з гострою або хронічною СН без інфаркту міокарда або гострого коронарного синдрому зазвичай розглядалося у фокусі збільшення ризику серцево-судинної і загальної смерті, смерті від СН та інших кардіоваскулярних подій [69]. Прогресування СН супроводжується інтенсифікацією процесів серцево-судинного ремоделювання, зміною цитоархітектоники і просторовою конфігурацією порожнин серця, гіпертрофією й апоптозом кардіоцитів, експансією позаклітинного колагенового матриксу, субклінічною субендокардіальною ішемією із периваскулярною запальною реакцією. Ці процеси

можуть надавати індукуючий вплив як на активну секрецію вільної фракції тропонінів Т/І, так і на вивільнення пов'язаної з міофібрилами фракцій після порушення структури мембран кардіоцитів. Встановлено, що у хворих із СН рівень тропоніну Т позитивно корелює з іншими маркерами біомеханічного стресу міокарда, особливо зі вмістом NT-proBNP, МНУП і NT-proANP [70, 71]. Крім того, необхідно враховувати і той факт, що в пацієнтів з хронічною або гострою СН при супутній нефропатії, особливо зі швидкістю клубочкової фільтрації менше 35 мл/(хв · 1,73 м²), рівень циркулюючих тропонінів Т/І практично завжди вищий від референсних значень [72–74].

Вивчення поширеності й прогностичної значущості елевації циркулюючої фракції тропонінів у пацієнтів (n=364) з гострою СН, не пов'язаною з інфарктом міокарда або гострим коронарним синдромом, було проведено в ході проспективного багатоцентрового дослідження FINN-AKVA [75]. Результати показали, що в перші 48 год після госпіталізації серед хворих з гострою СН підвищення рівня циркулюючої форми тропоніну І (сTnI) і тропоніну Т (сTnT) вище від референсних значень реєструвалися відповідно у 51,1 і 29,7 % випадків. При цьому в «тропонін-позитивних» пацієнтів спостерігали майже дворазове підвищення ризику виникнення смертельних подій протягом 6 місяців спостереження (для сTnI відносний ризик дорівнює 2,0; 95 % довірчий інтервал – 1,2–3,5; p=0,01 і для високочутливого тропоніну Т відносний ризик – 2,6; 95 % довірчий інтервал – 1,5–4,4; p=0,0006). Для популяції пацієнтів із хронічною СН більшість досліджень демонструє тісний взаємозв'язок рівня тропонінів Т/І не стільки з показниками виживаності та смертності, скільки з іншими клінічними кінцевими точками, такими як ризик виникнення гостро декомпенсованої СН, потреба в невідкладній госпіталізації або трансплантації серця [76], а також показниками кардіогемодинаміки (ФВЛШ, систолічний тиск у легеневій артерії) і маркерами нефропатії (цистатин С, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів). Таким чином, високочутливі кардіальні тропоніни розглядаються як предиктори несприятливого перебігу СН.

Клінічні рекомендації з використання біологічних маркерів у хворих із високим ризиком виникнення або прогресування СН

І. Визначення біомаркерів з метою оцінки ризику виникнення СН

Мета рекомендації: Використання НУП з метою прогнозування ризику виникнення або прогресування СН.

- **Рекомендація:** Для пацієнтів з ризиком розвитку СН, визначення рівня НУП може бути корисним для запровадження терапії, яка спрямована на запобігання розвитку та прогресування дисфункції ЛШ (систоличної або діастолічної) (клас рекомендації – Іа, рівень доказів – В).

Обґрунтування. У великому мультицентровому дослідженні STOP-HF (The St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) пацієнти з ризиком виникнення СН, які були ідентифіковані за наявності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії або іншого серцево-судинного захворювання, але без встановленої систолічної дисфункції ЛШ або маніфестної СН на початковому етапі, були рандомізовані для отримання терапії під контролем рівнів МНУП або звичайної терапії. Учасники групи, що досліджувалася, з рівнями МНУП ≥ 50 пг/мл були обстежені з використанням ехокардіографії та скеровані до фахівця, який прийняв рішення про подальше дослідження та лікування. Первинний скринінг вмісту МНУП зменшив комбіновану кінцеву точку безсимптомної дисфункції ЛШ (систоличної або діастолічної) та вперше виявленої СН. Аналогічно в іншому невеликому дослідженні PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease) прискорене титрування антагоністів РАС і β -адреноблокаторів знижувало кількість серцево-судинних подій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і підвищеними рівнями NT-proBNP, але без серцевих захворювань на початковому етапі. Розробка стандартизованої стратегії моніторингу та втручання у пацієнтів з ризиком СН потребує подальшого вдосконалення через різні визначення ризику СН, неоднорідність поширеності в різних групах хворих та наявність різних коморбідних станів.

Джерело інформації: [28, 29].

II. Діагностика СН із використанням біомаркерів

Мета рекомендації: Поліпшення діагностики СН шляхом визначення рівня НУП.

- **Рекомендація:** У хворих із диспноє вимірювання вмісту НУП є корисним для поліпшення первинної діагностики СН або заперечення діагнозу СН, якщо він не є очевидним та/або якщо глобальна ФВЛШ становить понад 40 % (клас рекомендації – І, рівень доказів – А).

Обґрунтування: Визначення НУП забезпечує додатковий діагностичний потенціал при первинній діагностиці хронічної СН, особливо коли етіологія диспноє не є встановленою та глобальна

ФВЛШ понад 40 %. В ургентних умовах вміст НУП зазвичай має вищу чутливість, ніж специфічність, і може бути більш корисним для заперечення діагнозу СН. Хоча нижчі значення НУП заперечують наявність СН і вищі значення мають достатньо високу позитивну прогностичну цінність для діагностики СН, клініцисти повинні усвідомлювати, що помірне підвищення рівнів у плазмі крові МНУП та NT-proBNP може бути пов'язано з широким спектром не лише кардіальних, а й некардіальних причин. Оптимальною концентрацією NT-proBNP, що заперечує СН, є 300 пг/мл для осіб середнього віку загальної популяції. Однак із підвищенням віку хворих оптимальний вміст NT-proBNP, який заперечує СН, підвищується та становить 450 пг/мл для осіб віком 40–49 років, 900 пг/мл для осіб віком 50–74 років та 1800 пг/мл для осіб віком понад 75 років.

Джерело інформації: [21–30].

III. Стратифікація ризику та прогноз СН із використанням біомаркерів

1. Мета рекомендації: Визначення біомаркерів щодо прогнозування перебігу та стратифікації ризику виникнення СН.

- **Рекомендація:** Вимірювання вмісту НУП (МНУП або NT-proBNP) є корисним для уточнення прогнозу та тяжкості хронічної СН (клас рекомендації – І, рівень доказів – А).

- Вимірювання вмісту НУП (МНУП або NT-proBNP) та/або високочутливих кардіальних тропонінів Т або І безпосередньо при госпіталізації є корисним для визначення прогнозу у хворих із гострою СН або з гострою декомпенсацією хронічної СН (клас рекомендації – І, рівень доказів – А).

Обґрунтування: Вищі рівні НУП у периферійній крові пацієнтів з гострою або декомпенсацією хронічної СН при госпіталізації зазвичай пов'язані з більшим ризиком клінічних подій, включаючи смерть від усіх причин і серцево-судинну смерть. Аналогічним чином, аномальні рівні високочутливого циркулюючого тропоніну Т/І зазвичай встановлюються в пацієнтів з гострою СН, часто без очевидної ішемії міокарда або ішемічної хвороби серця, і це пов'язано з гіршими клінічними результатами і вищим ризиком смерті.

Дослідження показали високу додаткову прогностичну цінність визначення НУП та високочутливих тропонінів Т/І, доданих до стандартних підходів щодо оцінки ризику серцево-судинних ускладнень. Проте визначення рівня галектину-3 або sST2 не підвищувало прогностичну цінність моделей, створених на підставі оцінки вмісту НУП у хворих з гострою СН. Крім того, існували відмін-

ності в моделях прогнозування ризику, точках аналізу та тривалості спостереження. Крім того, не всі пацієнти можуть потребувати вимірювання біомаркерів для прогнозування, особливо якщо в них уже встановлено діагноз СН та ризик короткострокового перебігу є очевидним. Тому визначення НУП і високочутливих тропонінів Т/І для додаткового прогнозування не повинні перешкоджати встановленій клінічній практиці. При цьому індивідуалізований підхід щодо прогнозування виникнення та перебігу СН у кожного пацієнта має першорядне значення.

Джерело інформації: [17, 48–50, 65].

2. Мета рекомендації: Визначення предикторної цінності біомаркерів протягом періоду госпіталізації.

• **Рекомендація:** Протягом періоду госпіталізації у зв'язку із СН визначення НУП може бути корисним для прогнозування подальшого перебігу СН на амбулаторному етапі спостереження (клас рекомендації – Іа, рівень доказів – В).

Обґрунтування: Рівні НУП у периферійній крові при госпіталізації і їх відносна зміна під час стаціонарного лікування є сильними предикторами ризику смерті або повторної госпіталізації у хворих зі встановленим діагнозом СН, які є госпіталізованими. Низкою клінічних досліджень показано, що рівень НУП при госпіталізації мав вищу прогностичну значущість, ніж клінічні зміни при лікуванні. Пацієнти з СН з вищими рівнями НУП при госпіталізації та ті з них, які не мають зниження рівня НУП протягом стаціонарного лікування, мають гірші віддаленні результати. Хоча спостереження або ретроспективні дослідження показали, що пацієнти зі зменшенням вмісту НУП мали кращі результати, ніж ті, які не мали жодних змін або з підвищенням біомаркерів, значення або відносна зміна цих біомаркерів під час госпіталізації не були детально вивчені в проспективному широкомасштабному дослідженні. Клінічна оцінка та дотримання правил терапії СН під контролем біомаркерів, яка передбачає необхідність проведення серійних і повторних вимірювань рівня NT-proBNP під час госпіталізації та амбулаторного етапу лікування, потребує детальнішого вивчення та вдосконалення [31–39].

3. Мета рекомендації: Визначення предикторної цінності біомаркерів міокардіального пошкодження, міокардіального фіброзу та запалення

щодо ризику смерті та госпіталізації, який безпосередньо пов'язаний із перебігом СН.

• **Рекомендація:** У пацієнтів із хронічною СН додаткове визначення вмісту біомаркерів міокардіального пошкодження (високочутливі тропоніни) та міокардіального фіброзу / запалення (sST2, галектин-3) може бути корисним для уточнення ризику несприятливого перебігу СН (клас рекомендації – Ів, рівень доказів – В).

Обґрунтування: Біомаркери фіброзу, запалення та пошкодження міокарда (розчинний рецептор ST2, галектин-3, високочутливого серцевого тропоніну) є предиктором госпіталізації і смерті у хворих із СН, а також підвищують прогностичну цінність НУП. Комбінація біомаркерів може виявитися інформативнішою, ніж використання окремих біомаркерів. Додаткове визначення sST2 до НУП може бути інформативнішим, ніж галектин-3, у хворих із хронічною СН на стаціонарному та/або амбулаторному етапах лікування [52, 53, 61, 64].

Алгоритми визначення діагнозу та ризику несприятливих подій у хворих із СН на підставі вимірювання вмісту біологічних маркерів

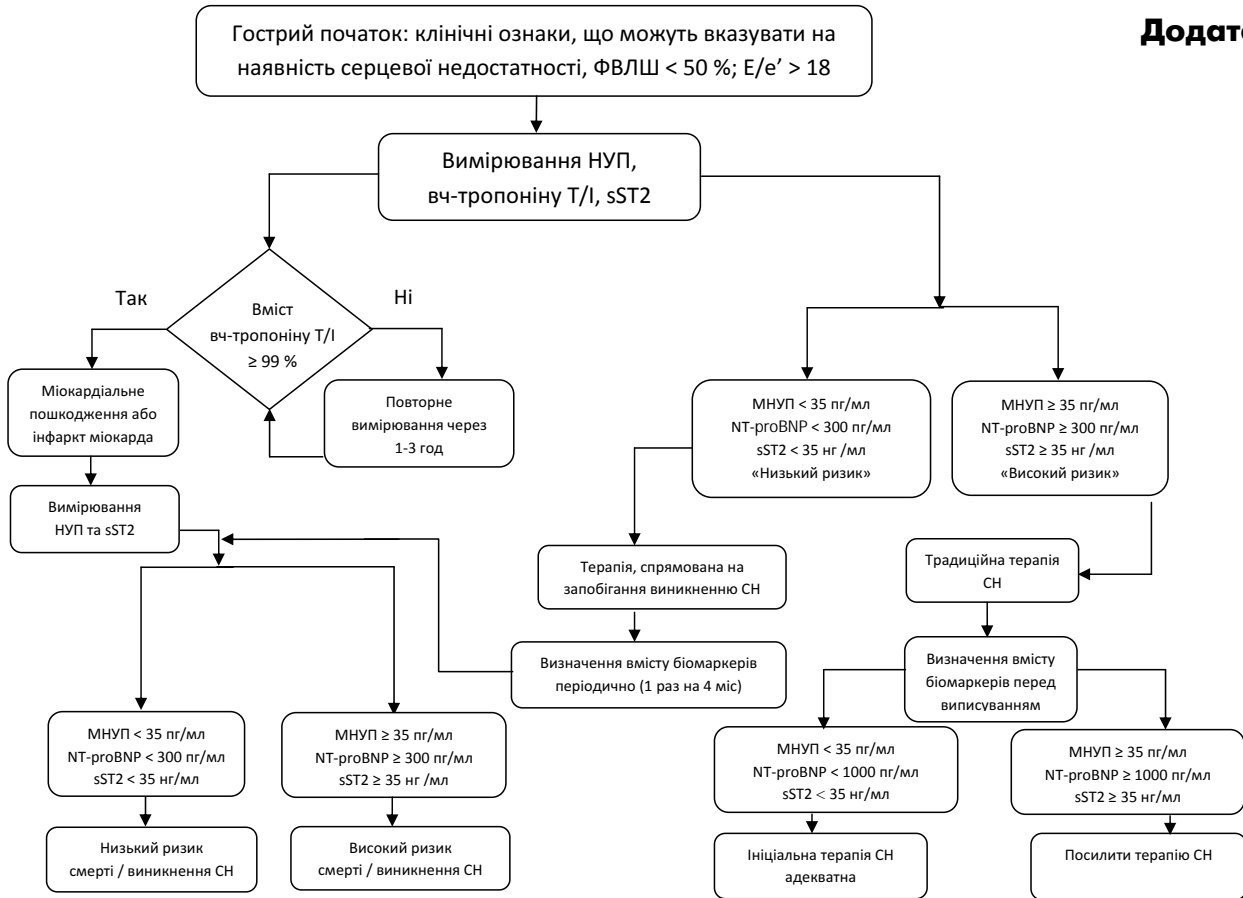
Алгоритми наведено в додатку до статті.

Висновки

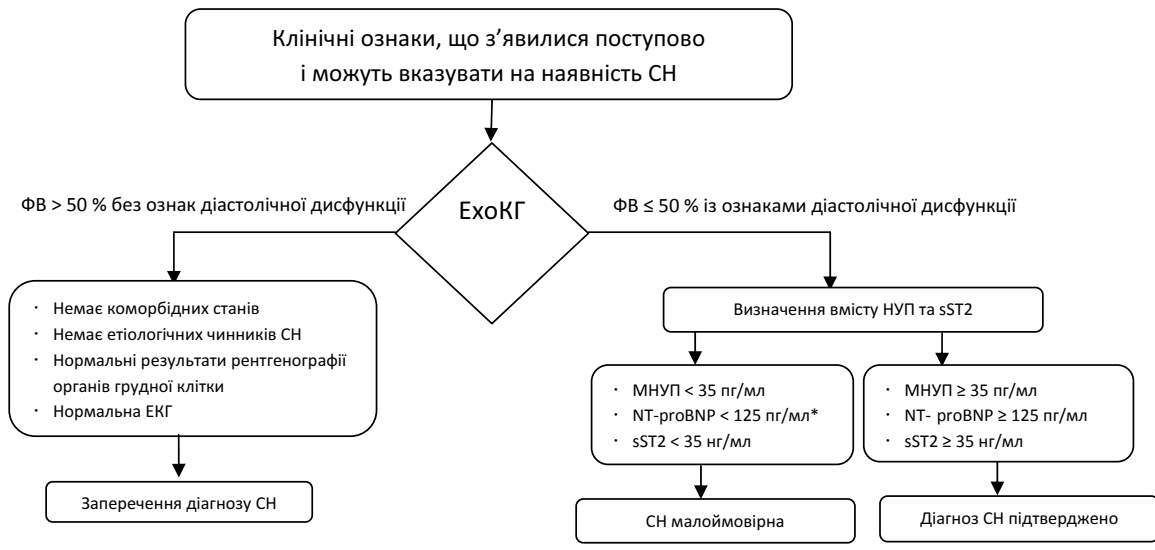
Визначення вмісту НУП у плазмі крові рекомендовано для встановлення первинного діагнозу СН із середньою та збереженою ФВЛШ, визначення ризику маніфестації СН, зокрема діастолічної дисфункції ЛШ, а також з метою оцінки ризику несприятливого перебігу СН на стаціонарному та амбулаторному етапах лікування. НУП можуть бути визначені з метою вдосконалення індивідуальної стратегії попередження СН, а також серійне вимірювання НУП у поєднанні з sST2 може бути використано для верифікації клінічної ефективності лікування СН на амбулаторному етапі. Високочутливі тропоніни Т/І можуть бути використані як додатковий до НУП фактор ризику несприятливого прогнозу у хворих із гострою СН у день госпіталізації. Клінічні протоколи із використанням НУП, високочутливих тропонінів Т/І та sST2 потребують детальнішого вивчення та вдосконалення.

Зі списком літератури можна ознайомитися в редакції і на сайті журналу: www.ucardioj.com

Додаток



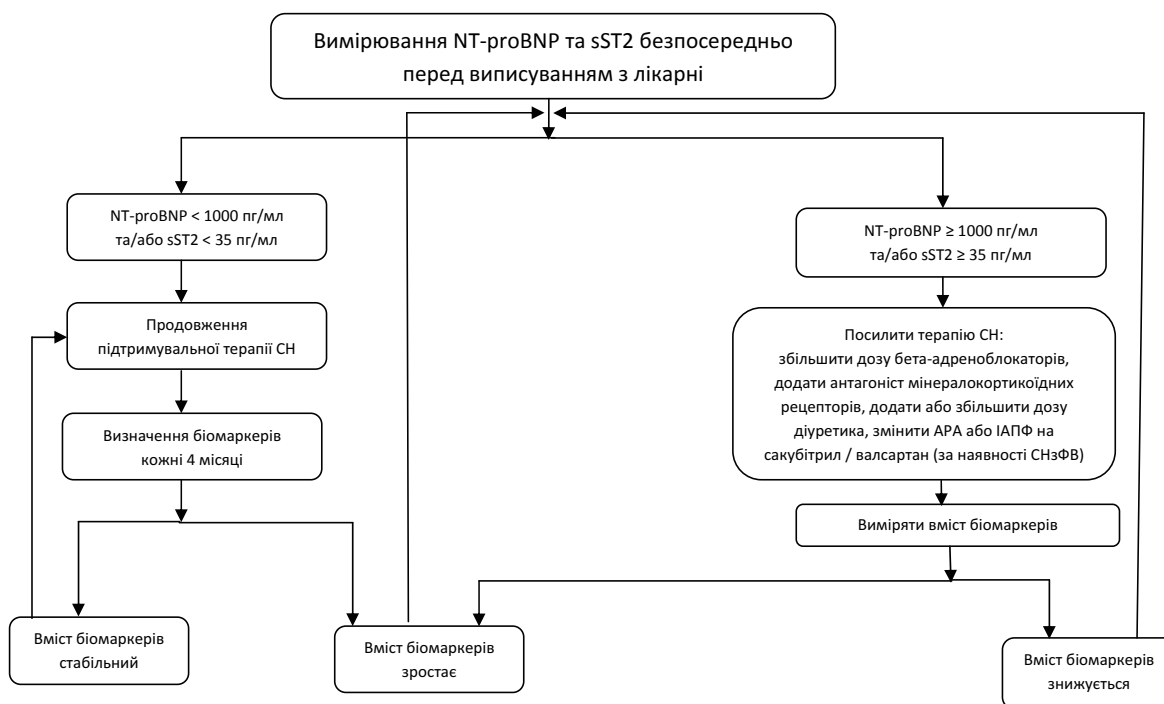
Алгоритм 1. Стратифікація ризику перебігу гострої або декомпенсації хронічної СН на госпітальному етапі (рівень доказів С).



* – Вміст NT-proBNP має бути інтерпретований залежно від віку хворих

Популяція хворих	Оптимальна точка розподілу для NT-proBNP
Рівень, що заперечує ймовірність СН у загальній популяції	300 пг/мл
< 50 років	450 пг/мл
50–75 років	900 пг/мл
> 75 років	1800 пг/мл

Алгоритм 2. Визначення діагнозу СН із використанням біомаркерів (рівень доказів С).



Алгоритм 3. Стратегія лікування СН під контролем вмісту біомаркерів у периферійній крові (рівень доказів С).

Показники коронарографії у хворих із гострим коронарним синдромом та фібриляцією передсердь

В.Й. Целуйко¹, Ф. Бен Салем¹, Н.А. Лопіна²

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти

² Харківський національний медичний університет

Мета роботи – вивчити особливості ураження коронарних артерій (КА), за результатами селективної коронарної ангіографії, у хворих із гострим коронарним синдромом (ГКС) та фібриляцією передсердь (ФП).

Матеріали і методи. Обстежено 125 пацієнтів з ГКС, госпіталізованих у центр проведення перкутанних коронарних втручань протягом чотирьох років у період 2015–2018 рр., серед яких у 65 була ФП. Критерієм залучення в дослідження була наявність ГКС; критеріями вилучення були наявність тяжких супутніх захворювань (активні онкологічні процеси, хронічна ниркова недостатність IV ступеня тощо), вади серця, відмова пацієнта від участі в дослідженні. Хворих розділили на групи відповідно до наявності у них ФП. У групу 1 було об'єднано хворих з ФП, причому хворі, у яких протягом госпіталізації з приводу ГКС вперше виникла ФП, становили підгрупу 1а (n=41); хворі, у яких ФП спостерігалася до розвитку ГКС, становили підгрупу 1б (n=24). До групи 2 увійшли хворі без ФП за даними анамнезу та протягом госпіталізації (n=60).

Результати та обговорення. Наявність ФП до розвитку ГКС пов'язана з поширенішим атеросклеротичним пошкодженням КА, багатосудинним ураженням, статистично значущо більшою середньою кількістю бляшок на пацієнта ($2,87 \pm 0,46$ проти $2,31 \pm 0,34$; $p=0,00001$), більшою середньою кількістю уражених сегментів на пацієнта ($2,78 \pm 0,42$ проти $2,43 \pm 0,37$; $p=0,0015$), більшою середньою кількістю гемодинамічно значущих стенозів КА ($2,22 \pm 0,33$ проти $1,60 \pm 0,24$; $p=0,00001$) та пошкодженням проксимальних ділянок КА ($p=0,0001$).

Висновки. Ускладнення перебігу ГКС розвитком першого епізоду ФП частіше спостерігається у хворих з ангіографічно інтактними коронарними судинами, за умов односудинного атеросклеротичного ураження КА та при залученні в атеросклеротичний процес стовбура лівої КА. У хворих з ГКС та ФП, що виникла вперше, рівень NT-proBNP вищий порівняно з групою хворих без ФП та з групою хворих з ФП, що передувала розвитку ГКС, особливо у хворих із односудинним пошкодженням КА ($p=0,001$).

Ключові слова: гострий коронарний синдром, фібриляція передсердь, атеросклеротичне ураження коронарних артерій, мозковий натрійуретичний пептид, NT-proBNP.

Гострий коронарний синдром (ГКС) – одна з провідних причин у структурі серцево-судинної смерті, а найближчий і віддалений прогноз значною мірою залежить від коморбідного фону та розвитку ускладнень у гострий період. Фібриляція передсердь (ФП) може сприяти розвитку ГКС, водночас ГКС може бути чинником виникнення ФП [13, 15, 19]. ФП, що виникає впер-

ше як ускладнення ГКС, асоційована з підвищеним ризиком внутрішньогоспітальних та постгоспітальних ускладнень. Виникнення ФП при ГКС може бути асоційоване з тяжчим ураженням лівого шлуночка та більшим ступенем вираження серцевої недостатності, причому пароксизми ФП можуть тривати від кількох хвилин до кількох годин і рецидивувати.

Саме ФП, що виникла вперше на тлі ГКС, пов'язана з вищою загальною смертністю хворих як у госпітальний період, так і при довготривалому спостереженні [7, 9, 10, 16, 19]. У 11–20 % пацієнтів з ГКС та кардіогенним шоком перебіг захворювання ускладнюється розвитком ФП, що виникає уперше [8, 15]. На сьогодні недостатньо вивчені чинники, пов'язані з розвитком ФП у хворих на ГКС [14]. Підґрунтям для виникнення ФП у хворих з кардіогенним шоком можуть бути гемодинамічні зміни, зокрема підвищення тиску в легеневій артерії і в лівому передсерді [8, 15]. Значне підвищення тиску в лівому передсерді може бути наслідком гострого порушення діастолічної функції лівого шлуночка, ступінь якого залежить від вихідних показників діастолі та поширення анатомічної зони порушеного кровопостачання.

Гостра оклюзія коронарних артерій (КА) при ГКС може викликати пошкодження міокарда шляхом руйнування тропонін-тропоміозинових зв'язків. Механізмами такого ішемічного пошкодження можуть бути інгібування кальцієвого току, внутрішньоміокардіальне вивільнення катехоламінів у зв'язку з адренергічною гіперчутливістю, гіпокаліємія, гіпомагніємія, зниження синтезу білка, утворення токсичних вільних радикалів у міокарді [1].

До патофізіологічних механізмів, що лежать в основі виникнення ФП уперше на тлі ГКС, можуть бути віднесені чинники, які провокуються гострою ішемією в міокарді:

1) гіперадренергія і посилення впливів симпатичної нервової системи, пов'язані з підвищеним викидом норадреналіну і його безперервною циркуляцією (вегетативний дисбаланс);

2) електролітні порушення, в тому числі порушення трансмембранного транспорту електролітів в умовах ішемії;

3) наявність попереднього міокардіосклерозу з розвитком субстрату для аритмій за механізмом ренітри;

4) електрофізіологічні зміни в клітинах передсердь і шлуночків (уповільнення внутрішньопередсердної провідності, вкорочення рефрактерного періоду, негативна інотропна дія, обумовлена інгібуванням кальцієвих каналів, підвищення рівня кальцію в кардіоміоцитах);

5) окиснювальний стрес.

На сьогодні недостатньо уваги приділено вивченню ризику розвитку ФП залежно від наявності, локалізації, поширення та ступеня вираження атеросклеротичного пошкодження КА у хворих з ГКС.

Мета роботи – вивчити особливості ураження коронарних артерій, за результатами селективної коронарної ангіографії, у хворих із гострим коронарним синдромом та фібриляцією передсердь.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 125 пацієнтів з ГКС, госпіталізованих у центр проведення перкутаних коронарних втручань КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», у період 2015–2018 рр. Критерієм залучення в дослідження була наявність ГКС [5, 6, 11, 12, 18, 20]; критеріями вилучення були наявність тяжких супутніх захворювань (активні онкологічні процеси, хронічна ниркова недостатність IV ступеня тощо), вади серця, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Поширеність ФП серед пацієнтів з ГКС становила 52 % (n=65), проте це не віддзеркалює реальну ситуацію, а є наслідком цілеспрямованого відбору хворих у дослідження – відбирали послідовних хворих з ГКС, перебіг якого був ускладнений ФП, група порівняння була сформована відповідно.

Відповідно до Гельсінської декларації, всі хворі були проінформовані про мету, методи та дизайн дослідження і дали свою згоду на участь.

Середній вік хворих становив (64,82±10,77) року, чоловіків було 78 (62,4 %), жінок – 47 (37,6 %). Більшість хворих (117; 93,6 %) страждали на артеріальну гіпертензію (АГ), 34 (27,2 %) – мали анамнез цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. 27 (21,6 %) хворих курили на момент залучення в дослідження і ще 15 (12 %) осіб курили в минулому.

Хворих розділили на групи відповідно до наявності у них ФП. У групу 1 було об'єднано хворих з ФП, причому хворі, у яких протягом госпіталізації з приводу ГКС вперше виникла ФП, становили підгрупу 1а (n=41); хворі, у яких ФП спостерігалася до розвитку ГКС, становили підгрупу 1б (n=24). До групи 2 увійшли хворі без ФП за даними анамнезу та протягом госпіталізації (n=60).

Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 1.

Верифікацію діагнозу ГКС проводили на підставі клініко-анамнестичного, інструментального та лабораторного досліджень (визначення тропоніну) відповідно до сучасних рекомендацій [5, 6].

Окрім загальноприйнятих лабораторних тестів, усім хворим у першу добу госпіталізації визначали рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) з використанням набору реагентів NTproBNP-ИФА-Бест (Росія) на імуноферментному аналізаторі Sunrise (Tecan, номер апарата 1207005185, Австрія, 2011).

У 7 (12,1 %) пацієнтів групи 1 та у 6 (10 %) пацієнтів групи 2 коронарографію не проводили з огляду на відмову хворих та/або пізню госпіталізацію.

Під час оцінювання гемодинамічної значущості ураження коронарного русла використовували анатомічну класифікацію ураження КА, а також

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих за групами

Показник	Підгрупа 1а (n=41)	Підгрупа 1б (n=24)	Група 2 (n=60)	P
Вік, роки	66,56±10,12	69,92±9,84	61,60±10,65	p _{1а-1б} =0,229 p _{1а-2} =0,019 p _{1б-2} =0,002
Чоловіки	22 (53,7 %)	14 (58,3 %)	42 (70,0 %)	p _{1а-1б} =0,714 p _{1а-2} =0,09 p _{1б-2} =0,306
ЦД 2-го типу	12 (29,3 %)	9 (37,5 %)	13 (21,7 %)	p _{1а-1б} =0,493 p _{1а-2} =0,385 p _{1б-2} =0,136
АГ	38 (92,7 %)	23 (95,8 %)	56 (93,3 %)	p _{1а-1б} =0,528 p _{1а-2} =0,598 p _{1б-2} =0,556
Куріння	6 (14,6 %)	2 (8,3 %)	18 (30,0 %)	p _{1а-1б} =0,371 p _{1а-2} =0,123 p _{1б-2} =0,029
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,88±6,92	29,15±4,63	28,15±5,69	p _{1а-1б} =0,755 p _{1а-2} =0,591 p _{1б-2} =0,860
Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST	35 (85,4 %)	21 (87,5 %)	37 (61,7 %)	p _{1а-1б} =0,813 p _{1а-2} =0,010 p _{1б-2} =0,021

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді M±SD.

загальноприйнятту шкалу ураження КА – SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery), згідно з якими гемодинамічно значущими вважають стенози КА > 70 %.

Статистичне опрацювання отриманих даних проведено з використанням пакета Statistica 13.0. Відповідність статистичного розподілу отриманих кількісних ознак нормальному розподілу оцінювали за допомогою критерію Шапіро – Уїлка. У разі виявлення нормального розподілу кількісних ознак їх подавали у вигляді середнє ± стандартне відхилення (M±σ). У разі розподілу даних, що відрізнявся від нормального, їх подавали у вигляді медіани і міжквартильного інтервалу (Me (25; 75)). Використовували критерій Манна – Уїтні. Значущість відмінності частот оцінювали з використанням критерію χ², в разі малих груп використовували поправку Йейтса або коефіцієнт Фішера. Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при статистичній значущості справедливості нульової гіпотези менше 5 % (p<0,05) [2–4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати ангіографічного обстеження хворих у групах наведено в *табл. 2*.

Встановлено, що у хворих з ГКС та ФП, на відміну від пацієнтів з ГКС без ФП, трапляються хворі без ангіографічних ознак ураження КА, та переважають хворі з односудинним ураженням. Усі хворі з ГКС на тлі інтактних коронарних судин належали до підгрупи 1а. У хворих підгрупи 1а при порівнянні з пацієнтами групи 2 статистично значуще частіше реєстрували інтактні коронарні судини (у 4 (11,4 %) осіб групи 1а і 0 – групи 2 (p=0,0129)). Тобто, таке ускладнення, як ФП, що виникла вперше, переважно спостерігалось у хворих без ангіографічних уражень КА або зі стенозом однієї КА.

При порівнянні груп за частотою залучення в атеросклеротичний процес кількох судин слід зазначити, що серед пацієнтів групи 2 особи з двосудинним ураженням КА становили 25,9 %, тим часом як у пацієнтів групи 1 двосудинне ураження реєстрували рідше (17,2 %). Різниця щодо кількості

Таблиця 2

Поширеність атеросклеротичного ураження КА в обстежених хворих з ГКС

Показник	Група 1 (n=58)	Підгрупа 1а (n=35)	Підгрупа 1б (n=23)	Група 2 (n=54)
Інтактні КА	4 (6,9 %)	4 (11,4 %)	0	0*
Ураження				
1 судини	21 (36,2 %)	12 (34,3 %)	9 (39,1 %)	17 (31,5 %)
2 судин	10 (17,2 %)	6 (17,1 %)	4 (17,4 %)	14 (25,9 %)
3 судин	14 (24,1 %)	8 (22,9 %)	6 (26,1 %)	14 (25,9 %)
4 судин	7 (12,1 %)	3 (8,6 %)	4 (17,4 %)	6 (11,1 %)
5 судин	1 (1,75 %)	1 (2,85 %)	0	1 (1,9 %)
6 судин	1 (1,75 %)	1 (2,85 %)	0	2 (3,7 %)
Більше 3 судин	23 (39,6 %)	13 (37,1 %)	10 (43,5 %)	23 (42,6 %)
Середня кількість уражених судин на пацієнта	2,10±0,35	2,03±0,46	2,22±0,16	2,37±0,29**
Дифузний характер ураження КА	15 (25,9 %)	10 (28,6 %)	5 (21,7 %)	21 (38,9 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів підгрупи 1а: * $p=0,0129$; ** $p=0,00001$.

ті осіб зі стенозом 3 чи більше судин між групами не виявлено. При порівнянні підгруп 1а і 1б виявлено, що саме у хворих з уже відомою ФП реєстрували частіше багатосудинне ураження (3 і більше), ніж у пацієнтів з ФП, що виникла вперше. Водночас у пацієнтів групи 2 середня кількість уражених судин на пацієнта була статистично значуще вищою, ніж у пацієнтів підгрупи 1а ($p=0,00001$; див. табл. 2).

При аналізі даних коронарографії в пацієнтів з ГКС також оцінювали ступінь вираження ураження КА, а саме середню кількість бляшок на пацієнта, середню кількість уражених сегментів на пацієнта, середню кількість гемодинамічно значущих стенозів КА (більше 70 %), середню кількість гемодинамічно незначущих стенозів (менше 70 %) (табл. 3).

У пацієнтів групи 2 були статистично значуще вищими такі показники, як середня кількість бляшок на пацієнта, ніж у 1-й групі ($p=0,00001$), середня кількість уражених сегментів на пацієнта ($p=0,00001$), середня кількість гемодинамічно значущих та незначущих стенозів ($p=0,00001$). Крім того, при порівнянні підгруп 1а і 1б у пацієнтів підгрупи 1б зареєстрована більша середня кількість бляшок на пацієнта ($p=0,00001$), більша середня кількість уражених сегментів на пацієнта ($p=0,0015$), більша середня кількість гемодинамічно значущих стенозів КА ($p=0,00001$). Водночас середня кількість гемодинамічно незначущих сте-

нозів КА була статистично значуще вищою в підгрупі 1а ($p=0,00001$).

Також проведено аналіз локалізації ураження КА у групах хворих (табл. 4). Оцінювали середню кількість уражених проксимальних, середніх, дистальних сегментів.

Оскільки в 1-й групі було 4 (6,9 %) хворих з ангиографічно інтактними КА, середня кількість уражених проксимальних, середніх та дистальних сегментів виявилася статистично значуще більшою в пацієнтів групи 2, ніж у хворих групи 1 ($p=0,00001$).

При порівнянні пацієнтів підгруп 1а і 1б виявлено відмінності щодо локалізації ураження – серед хворих підгрупи 1б переважали пацієнти з локалізацією ураження в проксимальних відділах, а у хворих підгрупи 1а частіше траплялося середнє та дистальне пошкодження ($p=0,00001$).

У ході дослідження оцінювали також частоту атеросклеротичного ураження окремих судин. З цього аналізу було вилучено хворих з інтактними КА (4 хворих із підгрупи 1а) (табл. 5).

Встановлено, що частота ураження тієї чи іншої КА статистично значуще не відрізнялася між групами 1 і 2. У хворих підгрупи 1а порівняно з пацієнтами підгрупи 1б рідше траплялося ураження ПКА, але дещо частіше реєструвалося ураження стовбура ЛКА. Також встановлено, що у хворих підгрупи 1б статистично значуще частіше спосте-

Таблиця 3

Ступінь вираження стенозу коронарних артерій у обстежених хворих із ГКС залежно від наявності ФП

Показник	Група 1 (n=58)	Підгрупа 1а (n=35)	Підгрупа 1б (n=23)	Група 2 (n=54)
Кількість бляшок у КА				
0	4 (6,9 %)	4 (11,4 %)	0	0####
1	19 (32,7 %)	11 (31,4 %)	8 (34,8 %)	16 (29,6 %)
2	11 (19,0 %)	7 (20 %)	4 (17,4 %)	8 (14,8 %)
3 і більше	24 (41,4 %)	13 (37,2 %)	11 (47,8 %)	30 (55,6 %)
Середня кількість бляшок на пацієнта	2,53±0,27	2,31±0,34	2,87±0,46 [#]	3,43±0,38 ^{###}
Середня кількість уражених сегментів на пацієнта	2,57±0,28	2,43±0,37	2,78±0,42 ^{###}	3,30±0,35 ^{###}
Середня кількість гемодинамічно значущих стенозів на пацієнта	1,84±0,20	1,60±0,24	2,22±0,33 [#]	2,26±0,26 ^{**}
Середня кількість гемодинамічно незначущих стенозів на пацієнта	0,64±0,15	0,74±0,21	0,48±0,21 [#]	2,93±0,18 ^{**}

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи 1: * $p=0,00001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів підгрупи 1а: [#] $p=0,0001$; ^{**} $p=0,00001$; ^{###} $p=0,0015$; ^{####} $p=0,0129$.

Таблиця 4

Характеристика локалізації ураження коронарних артерій у хворих із ГКС ($M \pm SD$)

Показник	Група 1 (n=58)	Підгрупа 1а (n=35)	Підгрупа 1б (n=23)	Група 2 (n=54)
Середня кількість уражених проксимальних сегментів на пацієнта	1,16±0,19	1,06±0,17	1,30±0,25 [#]	1,44±0,15 ^{####}
Середня кількість уражених середніх сегментів на пацієнта	0,98±0,14	1,06±0,19	0,87±0,19 ^{**}	1,24±0,18 ^{####}
Середня кількість уражених дистальних сегментів на пацієнта	0,41±0,10	0,31±0,16	0,57±0,16 ^{**}	0,65±0,13 ^{####}

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи 1: * $p=0,00001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів підгрупи 1а: [#] $p=0,0001$; ^{**} $p=0,0005$; ^{###} $p=0,00001$.

рігається ураження ПНА порівняно з пацієнтами підгрупи 1а ($p=0,00001$).

Отримані дані свідчать, що підгрупа 1а (хворі, у яких ФП маніфестувала вперше при ГКС) досить гетерогенна з огляду на стан КА: з одного боку, встановлена висока питома вага пацієнтів з інтактними коронарними судинами, з другого – в цій підгрупі зареєстровані хворі з ураженням стовбура ЛКА. Тому ми проводили пошук додаткових причин, які б могли спричинити розвиток цього порушення ритму, зокрема шляхом аналізу та зіставлення отриманих нами результатів лабораторних досліджень і коронарних ангіограм. Встановлено, що найвищий рівень NT-proBNP при ГКС спостерігається у хворих із вираженою вихідною хронічною серцевою

недостатністю (ХСН) до розвитку ГКС або у хворих з гострою оклюзією при односудинному ураженні. У хворих із односудинним ураженням КА рівень NT-proBNP становив 1592,00 (931,00; 2183,00) пг/мл, тоді як у хворих із двосудинним ураженням КА – 219,65 (144,40; 402,10) пг/мл ($p=0,0046$). У хворих із ураженням трьох і більше судин рівень NT-proBNP становив 662,65 (361,90; 2189,00) пг/мл, що було статистично значуще вищим, ніж у осіб із двосудинним ураженням КА ($p=0,02$). У хворих з інтактними коронарними судинами рівень NT-proBNP становив 321,10 (40,60; 601,60) пг/мл.

Проведено аналіз рівня NT-proBNP залежно від наявності у хворих ФП і кількості уражених

Таблиця 5

Локалізація ураження коронарних артерій у хворих на ГКС з ФП

Показник	Група 1 (n=58)	Підгрупа 1а (n=31)	Підгрупа 1б (n=23)	Група 2 (n=54)
Ураження стовбура ЛКА	5 (8,6 %)	4 (12,9 %)	1 (4,3 %)	8 (14,8 %)
Ураження ПКА	37 (63,8 %)	21 (67,7 %)	16 (69,6 %)	35 (64,8 %)
Ураження ОА	28 (48,3 %)	18 (58,1 %)	10 (43,5 %)	27 (50 %)
Ураження діагональної гілки ОА	5 (8,6 %)	2 (6,4 %)	3 (13,0 %)	8 (14,8 %)
Ураження ПНА	41 (70,7 %)	23 (74,2 %)	18 (78,3 %)*	40 (74,1 %)
Ураження гілки тупого краю серця	7 (12,1 %)	3 (9,7 %)	4 (17,4 %)	8 (14,8 %)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів підгрупи 1а: * $p=0,00001$. ЛКА – ліва коронарна артерія; ПКА – права коронарна артерія; ОА – обвідна артерія; ПНА – передня низхідна артерія.

судин. Рівень NT-proBNP у пацієнтів з односудинним ураженням КА та ФП становив 1690,00 (1094,00; 2562,00) пг/мл, що вище, ніж у хворих без ФП із односудинним ураженням та у хворих із ФП та двосудинним ураженням КА (642,70 (355,65; 2929,00) пг/мл). Найвищий рівень NT-proBNP у пацієнтів з односудинним ураженням спостерігався в підгрупі 1а і становив 2109,00 (1351,00; 3233) пг/мл, що статистично значуще вище за показник у групі 2 ($p=0,0011$).

Тобто рівень NT-proBNP був найвищим у хворих з ГКС із ФП, яка виникла вперше, при гострій оклюзії однієї судини. У деяких інших дослідженнях підтверджено зв'язок високого рівня цього біомаркера з ризиком розвитку ФП, що виникла вперше при ГКС [17].

Перше питання, що потребує розв'язання при трактуванні отриманих результатів: чи є такий високий рівень NT-proBNP у хворих з ГКС із ФП виявом ХСН, чи він є наслідком гострого порушення гемодинаміки. При аналізі медичної документації хворих встановлено, що ХСН до розвитку ГКС спостерігали у хворих групи 1 частіше, ніж у хворих групи 2 (46,1 проти 28,3 %), але в підгрупі 1а переважав I функціональний клас (51,2 % хворих у підгрупі 1а проти 28,3 % у групі 2). Відповідно, у групі 2 (ГКС, не ускладнений ФП) було майже вдвічі більше хворих з анамнезом вираженої ХСН (II–III функціонального класу), ніж серед пацієнтів, в яких перебіг ГКС ускладнився маніфестацією ФП.

Тому більш імовірною виглядає гіпотеза, що розвиток ФП у хворих підгрупи 1а пов'язаний з порушенням внутрішньосерцевої гемодинаміки внаслідок гострої діастолічної дисфункції, особливо вираженої при односудинному пошкодженні КА. Дати однозначне пояснення патогенетичних механізмів розвитку аритмії досить важко, проте можна зробити припущення, що гостре порушення кровообігу в басейні однієї судини за відсутності

прекондиціонування, яке спостерігається у хворих із багатосудинними ураженнями, спричиняє значніші гострі порушення діастолі, зі збільшенням навантаження на ліве передсердя та зростанням тиску в ньому, про що опосередковано свідчить підвищення рівня NT-proBNP. Відомо, що для багатосудинного ураження характерна гібернація міокарда – тривала пристосувальна відповідь кардіоміоцитів на ішемічні явища при обов'язковій умові збереження життєздатності клітин. Це ситуація тривалої хронічної гіперперфузії, яка призводить до зниження метаболізму і скоротливості серцевого м'яза як захисної реакції тканини на патологічне зменшення коронарного кровоплину до рівня необхідного мінімуму споживання кисню кардіоміоцитами. При цьому стані розвиваються помірний внутрішньоклітинний ацидоз і зниження сприйнятливості кардіоміоцитів до кальцію. У осіб із багатосудинним ураженням КА та міокардом у стані гібернації перед розвитком ГКС реєструється підвищення рівня кальцію в кардіоміоцитах, але для цих осіб характерне зниження чутливості до внутрішньоклітинного кальцію на відміну від осіб з гострим розвитком ішемії міокарда при односудинному ураженні КА. Водночас при односудинному ураженні на тлі електролітних порушень з раптовим гострим підвищенням рівня кальцію в кардіоміоцитах зростає ризик розвитку ФП, що виникає вперше на тлі ГКС.

Цілеспрямованих досліджень щодо порівняння рівня NT-proBNP у хворих з ФП та ГКС залежно від характеру атеросклеротичного ураження судин не проводили. У дослідженні Н. Radwan та співавторів навпаки продемонстровано, що найбільші рівні NT-proBNP спостерігалися у хворих із ГКС (як з елевацією, так і без елевації сегмента ST) з ураженням двох і більше КА. Слід зазначити, що обстежені нами хворі відрізнялися від пацієнтів у дослідженні Н. Radwan меншою поширеністю серцевої недостатності.

ВИСНОВКИ

1. Наявність фібриляції передсердь в анамнезі у хворих із гострим коронарним синдромом пов'язана з поширенішим атеросклеротичним пошкодженням коронарних артерій, багатосудинним ураженням, статистично значуще більшою середньою кількістю атеросклеротичних бляшок, більшою середньою кількістю уражених сегментів, більшою середньою кількістю гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій та пошкодженням проксимальних ділянок коронарних артерій.

2. Ускладнення гострого коронарного синдрому фібриляцією передсердь, що виникла вперше,

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – В.Ц.; збір матеріалу – Ф.С.; обробка матеріалу – Н.Л., Ф.С.; статистичне опрацювання даних, написання тексту – В.Ц., Н.Л.

Література

1. Беляева Л.Е. Патологическая физиология аритмий: учебное пособие. – Витебск, ВГМУ, 2010. – 51 с.
2. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Моріон, 2001. – 408 с.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
5. Уніфікований клінічний протокол екстренної, первинної, вторинної (медикаментозної) та терапевтичної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» Наказ МОЗ України № 455 (02.07.2014).
6. Уніфікований клінічний протокол екстренної, первинної, вторинної та терапевтичної медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST». – 2015.
7. Benjamin E., Virani S., Callaway C. et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137 (12). – P. e67–e492.
8. Braga G.C., Ramos V., Vieira C. et al. New-onset atrial fibrillation during acute coronary syndromes: predictors and prognosis // *Rev. Port Cardiol*. – 2014. – Vol. 33 (5). – P. 281–287.
9. Chao T.F., Huang Y.C., Liu C.J. et al. Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1: a nationwide cohort study. Important because it used a large national health database of people with low CHA2DS2-VASc scores and showed that in similar persons there was an increased risk of MI // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11 (11). – P. 1941–1947.
10. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129 (8). – P. 837–847.
11. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (2). – P. 119–177.
12. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2014. – Vol. 64 (21). – P. e1–76.
13. Kea B., Alligood T., Manning V., Raitt M. A review of the relationship of atrial fibrillation and acute coronary syndrome // *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*. – 2016. – Vol. 4 (3). – P. 107–118.
14. Marijon E., Le Heuzey J.Y., Connolly S. et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128 (20). – P. 2192–2201.
15. McManus D.D., Huang W., Domakonda K.V. et al. Trends in atrial fibrillation in patients hospitalized with an acute coronary syndrome // *Amer. J. Medicine*. – 2012. – Vol. 125 (11). – P. 1076–1084.
16. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133 (4). – P. e38–e360.
17. Radwan H., Selem A., Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome // *J. Saudi Heart Assoc*. – 2014. – Vol. 26 (4). – P. 192–198.
18. Roffi M., Patrono C., Collet J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (3). – P. 267–315.
19. Soliman E.Z., Safford M.M., Muntner P. et al. Atrial fibrillation

and the risk of myocardial infarction. Important because it showed with a large cohort of patients that AF increased the risk of MI, particularly in blacks and in females // JAMA internal medicine.– 2014.– Vol. 174 (1).– P. 107–114.

20. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC) /

American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2018.– Vol. 72 (18).– P. 2231–2264.

Показатели коронарографии у больных с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий

В.И. Целуйко¹, Ф. Бен Салем¹, Н.А. Лопина²

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования

² Харьковский национальный медицинский университет

Цель работы – изучить особенности поражения коронарных артерий (КА), по результатам селективной коронарной ангиографии, у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и фибрилляцией предсердий (ФП).

Материалы и методы. Обследовано 125 пациентов с ОКС, которые были госпитализированы в центр проведения перкутанных коронарных вмешательств в течение четырех лет в период 2015–2018 гг., среди которых у 65 была ФП. Критерием включения в исследование было наличие ОКС; критериями исключения были наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (активные онкологические процессы, хроническая почечная недостаточность IV степени и др.), пороки сердца, отказ пациента от участия в исследовании. Больных разделили на группы в соответствии с наличием у них ФП. В группу 1 были объединены больные с ФП, причем больные, у которых в течение госпитализации по поводу ОКС впервые возникла ФП, составили подгруппу 1а (n=41); больные, у которых ФП наблюдалась до развития ОКС, составили подгруппу 1б (n=24). В группу 2 вошли больные без ФП по данным анамнеза и в течение госпитализации (n=60).

Результаты и обсуждение. Наличие ФП до развития ОКС связано с большим распространением атеросклеротического повреждения КА, многососудистым поражением, вероятно большим средним количеством бляшек на пациента (соответственно $2,87 \pm 0,46$ и $2,31 \pm 0,34$; $p=0,00001$), большим средним количеством пораженных сегментов на пациента (соответственно $2,78 \pm 0,42$ и $2,43 \pm 0,37$; $p=0,0015$), большим средним количеством гемодинамически значимых стенозов КА (соответственно $2,22 \pm 0,33$ и $1,60 \pm 0,24$; $p=0,00001$) и повреждением проксимальных сегментов КА ($p=0,0001$).

Выводы. Осложнения течения ОКС развитием первого эпизода ФП чаще наблюдается у больных с ангиографически интактными коронарными сосудами, при условии однососудистого атеросклеротического поражения КА и при вовлечении в атеросклеротический процесс ствола левой КА. У больных с ОКС и ФП, которая возникла впервые, уровень NT-proBNP выше по сравнению с группой больных без ФП и с группой больных с ФП, предшествовавшей развитию ОКС, особенно у больных с однососудистым повреждением КА ($p=0,001$).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, атеросклеротическое поражение коронарных артерий, мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP.

Indicators of coronary angiography in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillationV.Y. Tseluiko ¹, F. Ben Salem ¹, N.A. Lopina ²¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The aim – to study the features of coronary artery (CA) deficiency (according to the results of selective coronary angiography) in patients with acute coronary syndrome (ACS) and atrial fibrillation (AF).

Materials and methods. 125 patients who were hospitalized with ACS at the center of percutaneous coronary interventions during four years (2015–2018) were examined. 65 of them had AF. The criterion for inclusion in the study was the presence of ACS; exclusion criteria were the presence of severe concomitant diseases (active oncological processes, chronic renal failure grade IV, etc.), heart disease, refusal of the patient to participate in the study. The patients were divided into groups according to the presence of AF. Group 1 included patients with AF. Those of them who had the first AF onset during the hospitalization with ACS constituted subgroup 1a (n=41). Patients in whom AF was observed prior to the development of ACS composed subgroups 1b (n=24). Group 2 included patients without AF in anamnesis and during hospitalization (n=60).

Results and discussion. The presence of AF in the development of ACS is associated with widespread atherosclerotic damage to CA, a multicentric lesion, statistically significantly greater than the average number of plaques per patient (2.87 ± 0.46 vs. 2.31 ± 0.34 ; $p=0.00001$), greater average number of affected segments per patient (2.78 ± 0.42 vs. 2.43 ± 0.37 ; $p=0.0015$), higher average number of hemodynamically significant stenoses of CA (2.22 ± 0.33 vs. 1.60 ± 0.24 ; $p=0.00001$) and damage to the proximal parts of CA ($p=0.0001$).

Conclusions. The complication of the course of ACS by the development of the first episode of atrial fibrillation is more common in patients with angiographically intact coronary vessels, under condition of single-vessel atherosclerotic lesions of CA and involvement of the left CA in the atherosclerotic process. In patients with ACS and AF emerging for the first time, the level of NT-proBNP is higher compared to the group of patients without AF and to the group of patients with AF preceding the development of ACS, especially in patients with single-vessel CA damage.

Key words: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, atherosclerotic lesion of coronary arteries, brain natriuretic peptide, NT-proBNP.

Вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на зміни артеріального тиску при добовому моніторингу залежно від ранкового або вечірнього прийому

О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко, О.О. Торбас, С.М. Кушнір, Г.Ф. Примак

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II олімесартану, азилсартану та телмісартану при прийомі їх у ранковій або вечірній годині на показники артеріального тиску (АТ) при добовому моніторингу у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ).

Матеріали і методи. У дослідження залучили 126 пацієнтів із м'якою та помірною АГ. Хворих розділили на шість груп: 20 пацієнтів, що приймали олімесартан у дозі 20–40 мг у ранковій годині; 20 пацієнтів, що приймали олімесартан у дозі 20–40 мг у вечірній годині; 21 пацієнт, що приймав азилсартан у дозі 40–80 мг у ранковій годині; 20 пацієнтів, що приймали азилсартан у дозі 40–80 мг у вечірній годині; 22 пацієнти, що приймали телмісартан у дозі 40–80 мг у ранковій годині; 23 пацієнти, що приймали телмісартан у дозі 40–80 мг у вечірній годині. Пацієнти проходили первинне обстеження та повторне – через 3 міс терапії.

Результати та обговорення. Вечірній прийом олімесартану порівняно з ранковим приводив до більш вираженого зниження добового систолічного АТ – відповідно $(11,09 \pm 2,30)$ та $(4,06 \pm 2,25)$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Зміни добового діастолічного АТ були статистично незначущими, хоча зниження при прийомі у вечірній годині було більш значимим порівняно з ранковим прийомом $(8,38 \pm 2,58)$ проти $(3,38 \pm 2,31)$ мм рт. ст.). Зміни добового АТ на тлі прийому азилсартану у вечірній або ранковій годині були статистично значущими, але не відрізнялися між собою $(13,06 \pm 2,65)/(9,76 \pm 1,73)$ проти $(12,71 \pm 1,62)/(7,00 \pm 1,50)$ мм рт. ст.). Зниження добового АТ на тлі прийому телмісартану було статистично значуще більш виражене при ранковому прийомі порівняно з вечірнім прийомом $(16,48 \pm 2,86)/(12,56 \pm 2,80)$ проти $(4,93 \pm 1,53)/(5,40 \pm 1,89)$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). Таким чином, ранковий прийом більш виражено знижував середньодобовий АТ на тлі прийому телмісартану, а вечірній прийом – на тлі прийому олімесартану. Азилсартан однаково знижував АТ як при прийомі у вечірній годині, так і в ранковій. Частота досягнення цільового АТ при добовому моніторингу на тлі прийому олімесартану, азилсартану та телмісартану становила відповідно 71,80; 71,0 та 75,61 %.

Висновки. Прийом телмісартану більш виражено знижував середньодобовий АТ при прийомі в ранковій годині порівняно з вечірнім прийомом, олімесартан краще знижував середньодобовий АТ при прийомі у вечірній годині, а прийом азилсартану однаково впливав на зниження АТ незалежно від часу прийому препарату.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронотерапія, циркадний ритм, вечірній прийом, ранковий прийом.

Численні проспективні рандомізовані клінічні дослідження чітко вказують на те, що величина бажаних ефектів за результатами 24-годинного моніторингу артеріального тиску (АТ) при застосуванні блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокаторів

кальцієвих каналів (БКК), α -адреноблокаторів, β -адреноблокаторів та діуретиків часто залежить від часу прийому ліків. Більше того, переносність препаратів, з точки зору несприятливих ефектів, до деяких класів значно поліпшується при прийомі у вечірній годині порівняно з ранковими [2, 21]. У дослідженні PROBE взяли участь 2473 пацієн-

тів з АГ, котрі дотримувалися звичайної рутинної денної активності, що чергується з нічним сном, у яких до і після лікування оцінювали результати 48-годинного моніторингу АТ. Вечірній прийом порівняно з ранковим приводив до статистичного та клінічно значущого зниження середньонічного АТ, а отже, до поліпшення нормалізації 24-годинного профілю АТ [11, 17, 20, 21]. Ідея не нова, вона була запропонована F.C. Bartter понад 35 років тому [1].

Клінічні дослідження з ірбесартаном, олмесартаном, телмісартаном та валсартаном підтверджують, що різниця в терапевтичному ефекті не залежить від періоду напіввиведення [2, 10, 12, 13]. Як виявлено для ІАПФ, вибір часу лікування з різними БРА не впливає на різницю щодо зниження АТ у ранкові години, однак зменшує АТ у нічні години при прийомі у вечірній час, тим самим зменшуючи кількість хворих, що мають добовий профіль АТ non-dipper [14, 15]. Важливо відзначити, що прийом у вечірні години, але не в ранкові, валсартану, кандесартану та олмесартану [18, 19] значно зменшував екскрецію альбуміну із сечею, що корелювало зі ступенем зниження АТ у нічні години.

Мета роботи – оцінити вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II олмесартану, азилсартану та телмісартану при прийомі їх у ранкові або вечірні години на показники артеріального тиску при добовому моніторингу у хворих з артеріальною гіпертензією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучили 126 пацієнтів із м'якою та помірною АГ, відібраних для порівняння впливу на рівень АТ медикаментозної хронотерапії блокаторами рецепторів до АТ II – олмесартаном, азилсартаном та телмісартаном при прийомі їх у ранкові або вечірні години. Подібне дослідження проводиться в Україні вперше.

Залучених у дослідження хворих розділили на три групи. Пацієнти 1-ї групи (n=40) приймали олмесартан у дозі 20–40 мг один раз на добу («Кардосал», «Берлін Хемі», Німеччина), із них 20 хворих приймали препарат у ранкові години і 20 – у вечірні. Пацієнти 2-ї групи (n=41) приймали азилсартан у дозі 40–80 мг один раз на добу («Едарбі», «Такеда», Японія), із них 21 хворий приймав препарат у ранкові години і 20 – у вечірні. Пацієнти 3-ї групи (n=45) приймали телмісартан у дозі 40–80 мг раз на добу («Телсартан», «Доктор Редіс», Індія), із них 22 хворих приймали препарат у ранкові години і 23 – у вечірні.

Критерії залучення в дослідження: вік пацієнтів 20–80 років, наявність есенціальної АГ I–II ста-

дії (діагноз встановлювали при виявленні офісного систолічного АТ (САТ) > 140 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ) > 90 мм рт. ст.), згода пацієнта на участь у дослідженні та відсутність критеріїв незалучення.

Критеріями незалучення в дослідження були: вік менше 20 років та більше 80 років; діагностована симптоматична АГ; хронічна серцева недостатність \geq ІА стадії; гостре порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарда в анамнезі; цукровий діабет; постійна або персистентна форма фібриляції передсердь (під час пароксизму); ураження нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв; психічні розлади, залежності.

Термін спостереження становив 3 міс. Пацієнтам на початку дослідження та через 3 міс лікування проводили такі обстеження: офісне вимірювання АТ, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) з визначенням ранкового підйому АТ, визначення жорсткості артерій, визначення центрального АТ, визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) артеріями еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типів, біохімічне дослідження крові, ехокардіографію (ЕхоКГ), реєстрацію побічних явищ.

Вимірювання САТ і ДАТ виконували на початку дослідження, після семиденної (в разі необхідності) відміни всіх антигіпертензивних препаратів та в кінці лікування. Вимірювали АТ у положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хв. Визначали середнє з трьох вимірювань. Частоту скорочень серця (ЧСС) визначали після другого вимірювання.

ДМАТ проводили за допомогою апарата АВРМ-04М (Meditech, Угорщина) в такому режимі: у денний час – кожні 15 хв, уночі (з 22:00 до 6:00) – кожні 30 хв. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні й психоемоційні навантаження. Дані обробляли із застосуванням програмного забезпечення апарата. При цьому вивчали такі показники: середньодобовий, денний, нічний САТ, середньодобовий, денний, нічний ДАТ, ЧСС. При аналізі ДМАТ для САТ і ДАТ розраховували індекс часу, який характеризує часове переваження тиском протягом доби та визначається як відсоток вимірювань АТ, що перевищує 140/90 мм рт. ст. удень і 120/80 мм рт. ст. уночі. Також визначали індекс навантаження тиском (індекс площі), який є площею між кривою підвищеного АТ та лінією межі норми, а також індекс варіабельності, який обчислювали як стандартне відхилення величини АТ. Крім того, за допомогою програмного забезпечення вираховували добовий індекс (ДІ) – процент зниження нічного АТ порівняно з денним. За норму прийняли значення АТ, рекомендовані у 1998 р. Американським національним комітетом з питань діагностики та ліку-

вання АТ у шостих рекомендаціях: для середнього денного САТ – 135 мм рт. ст., для середнього денного ДАТ – 85 мм рт. ст. У 1999 р. експерти ВООЗ та Міжнародного товариства гіпертензії рекомендували до використання в якості норми показники артеріального тиску для середнього добового САТ – 125 мм рт. ст., для середнього добового ДАТ – 80 мм рт. ст.

При оцінюванні добового ритму АТ нормальним вважається зменшення АТ вночі під час сну на 10–20 % порівняно з денним періодом (dipper), недостатнім зниженням – на 0–10 % (non-dipper), підвищеним зниженням – на понад 20 % (hyperdipper), стійким підвищенням АТ уночі – коли нічний АТ перевищує денний (night-peaker). Ступінь нічного зниження САТ та ДАТ, тобто ДІ, розраховували (окремо для САТ і ДАТ) за формулою:

$$ДІ = (АТд - АТн) \cdot 100 \% / АТд,$$

де АТд – середньоденний АТ (САТ або ДАТ), АТн – середньонічний АТ (САТ або ДАТ).

Варіабельність АТ є важливою детермінантою ураження органів-мішеней. Крім того, існують непрямі докази, що збільшення варіабельності АТ несприятливо впливає на частоту виникнення серцево-судинних ускладнень та смерті. Варіабельність САТ і ДАТ розраховували як стандартне відхилення (СВ) від середнього значення, тобто, як коефіцієнт варіабельності середньої величини САТ і ДАТ за добу, день, ніч.

Біохімічне дослідження крові виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі А25 (BioSystems, Іспанія) в лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. За рівнем креатиніну розраховували ШКФ з використанням формули СКД-ЕРІ, затвердженої рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 [11]:

$$ШКФ = 141 \times \min(\text{креатинін}/k, 1)^a \times \times \max.(\text{креатинін}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Вік}$$

[$\times 1,018$ для жінок] [$\times 1,159$ для негроїдної раси],

де креатинін – концентрація креатиніну в сироватці крові в мг/дл, k = 0,7 для жінок та 0,9 для чоловіків, a = –0,329 для жінок та –0,411 для чоловіків; мін – мінімальне значення показника креатинін/k або 1; макс – максимальне значення показника креатинін/k або 1.

Визначали рівень креатиніну, калію та натрію, глюкози, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) сироватки крові.

ШППХ та центральний АТ визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаному з персональним комп'ютером, що дозволяє проводити аналіз форми пуль-

сової хвилі та визначати ШППХе та ШППХм. Окрім ШППХ, вираховували також центральний АТ за допомогою програмного забезпечення приладу на основі АТ на плечовій артерії та формі отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником та проведена стандартизація при інтрааортальному вимірюванні АТ).

ЕхоКГ виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) у М- та В-режимі за стандартним протоколом. Визначали: розмір аорти, лівого передсердя, кінцеводіастолічний (КДР) та кінцевосистолічний (КСР) розмір лівого шлуночка (ЛШ), кінцевосистолічний (КСО) і кінцеводіастолічний (КДО) об'єм ЛШ та фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Маса міокарда ЛШ розраховували за формулою Американського товариства фахівців з ехокардіографії, використання якої рекомендовано Європейським товариством фахівців з гіпертензії та Європейським товариством кардіологів.

На основі отриманих показників було створено базу даних у програмі IBM SPSS Statistics 21. Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21. Оскільки вибірка підлягала нормальному розподілу, для аналізу даних використовували стандартні методи описової статистики з розрахунком таких показників: М – середня арифметична величина, m – похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини, p – коефіцієнт статистичної значущості. Статистичну значущість результатів визначали за допомогою парного двовибіркового тесту з використанням t-критерію Стьюдента для середніх величин. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$. Проводили кореляційний аналіз для незалежних варіант, парний факторний кореляційний аналіз з розрахунком r – коефіцієнта кореляції за Спірменом та багатфакторний регресійний аналіз, критерій χ^2 . Статистично значущою вважали кореляцію між двома варіантами при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Загальну вихідну характеристику пацієнтів, залучених у дослідження, наведено в *табл. 1–3*.

До 1-ї групи (лікування олмесартаном) увійшли 20 чоловіків та 20 жінок віком у середньому ($50,05 \pm 2,46$) року, до 2-ї групи (лікування азилсартаном) – 21 чоловік та 20 жінок віком у середньому ($53,27 \pm 2,50$) року, до 3-ї групи (лікування телмісартаном) – 16 чоловіків та 29 жінок віком у середньому ($52,02 \pm 1,90$) року. За початковими клініко-демо-

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів з АГ, залучених у дослідження (n=126)

Показник	Значення показника
Вік, роки	51,80±1,31
Жінки	69 (54,8 %)
Чоловіки	57 (45,2 %)
Куріння	12 (9,5 %)
Вживання алкоголю	27 (21,4 %)
Приймають статини	47 (37,3 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,81±0,39
Тривалість АГ, роки	5,75±0,29
Офісний САТ, мм рт. ст.	152,56±1,00
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	94,83±0,58
Офісний ЧСС за 1 хв	72,46±0,80
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	135,60±0,96
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	82,41±0,84
Середньодобова ЧСС, за 1 хв	71,88±0,89
Діаметр кореня аорти, см	3,26±0,05
Діаметр лівого передсердя, см	3,92±0,07
КСР ЛШ, см	3,09±0,08
КСО ЛШ, мл	46,95±2,30
КДР ЛШ, см	4,85±0,08
КДО ЛШ, мл	122,60±3,55
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,14±0,02
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,08±0,02
ФВ ЛШ, %	61,84±0,79
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м ²	100,89±3,76

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm m$.

графічними характеристиками групи пацієнтів статистично значущо не відрізнялися (табл. 4–7).

Ми оцінили, як змінювався АТ при добовому моніторингу на тлі прийому трьох препаратів залежно від вечірнього або ранкового прийому (табл. 8–11). Виявлено статистично значущу різницю щодо зниження середньодобового САТ між ранковим та вечірнім прийомом у групі застосу-

Таблиця 2

Вихідні показники біохімічного аналізу крові в пацієнтів з АГ, залучених у дослідження (n=126)

Показник	Значення показника ($M \pm m$)
Калій, ммоль/л	4,58±0,05
Натрій, ммоль/л	143,53±0,52
Креатинін, мкмоль/л	81,25±1,65
ШКФ, мл/м ²	76,15±4,66
Білірубін, мкмоль/л	15,96±0,86
АСТ, Од/л	30,52±3,29
АЛТ, Од/л	33,95±6,30
Сечова кислота, мкмоль/л	345,58±14,51
Глюкоза, ммоль/л	5,43±0,14
ЗХС, ммоль/л	5,57±0,14
Тригліцериди, ммоль/л	1,44±0,09
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,36±0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,48±0,15
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,66±0,04
Індекс атерогенності	3,23±0,16

Таблиця 3

Вихідні показники центрального АТ і жорсткості артерій у пацієнтів з АГ, залучених у дослідження (n=126)

Показник	Значення показника ($M \pm m$)
САVI справа	7,89±0,27
Гомілково-плечовий індекс справа	1,04±0,02
САVI зліва	8,00±0,31
Гомілково-плечовий індекс зліва	1,04±0,01
Центральний САТ, мм рт. ст.	132,44±1,91
AIx, %	21,45±1,45
ED, %	35,92±0,50
SEVR, %	156,61±3,37
ШППХе, м/с	11,01±0,33
ШППХм, м/с	9,80±0,22

AIx – індекс аугментації; ED – тривалість періоду вигнання; SEVR – індекс ефективності субендокардіального кровотоку.

Таблиця 4

Загальна характеристика обстежених пацієнтів з АГ у групах залежно від терапії

Показник	Олмесартан (n=40)	Азилсартан (n=41)	Телмісартан (n=45)
Вік, роки	50,05±2,46	53,27±2,50	52,02±1,90
Жінки	20 (50,0 %)	20 (48,8 %)	29 (64,4 %)
Чоловіки	20 (50,0 %)	21 (51,2 %)	16 (35,6 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,93±0,74	28,84±0,71	28,67±0,57
Тривалість АГ, роки	5,42±0,41	5,83±0,50	5,95±0,56
Офісний САТ, мм рт. ст.	152,40±1,74	152,80±1,47	152,49±1,95
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	95,50±1,03	94,93±1,01	94,13±1,00
Офісна ЧСС, за 1 хв	72,58±1,40	72,90±1,49	71,96±1,32
Куріння	4 (1,6 %)	4 (1,64 %)	4 (1,64 %)
Вживання алкоголю	9 (22,5 %)	9 (22,0 %)	9 (20,0 %)
Приймають статини	14 (35,0 %)	18 (43,9 %)	15 (33,3 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm m$. Різниця показників між групами статистично не значуща.

вання олмесартану. Так, вечірній прийом олмесартану приводив до більш вираженого зниження середньодобового САТ – (11,09±2,30) проти (4,06±2,25) мм рт. ст. ($p < 0,01$). Зміни середньодобового ДАТ були статистично не значущими, хоча зниження при прийомі у вечірні години було більш значним порівняно з ранковим прийомом – (8,38±2,58) проти (3,38±2,31) мм рт. ст. Зміни середньодобового АТ на тлі прийому азилсартану у вечірні або ранкові години були статистично

значущими, але не відрізнялися між собою ((13,06±2,65)/(9,76±1,73) проти (12,71±1,62)/(7,00±1,50) мм рт. ст.). Зниження середньодобового АТ на тлі прийому телмісартану було статистично значуще більш виражене при ранковому прийомі порівняно з вечірнім прийомом ((16,48±2,86)/(12,56±2,80) проти (4,93±1,53)/(5,40±1,89) мм рт. ст., $p < 0,01$). Таким чином, ранковий прийом більш виражено знижував середньодобовий АТ на тлі прийому телмісартану, а

Таблиця 5

Вихідні ехокардіографічні показники в обстежених пацієнтів з АГ у групах залежно від терапії ($M \pm m$)

Показник	Олмесартан (n=40)	Азилсартан (n=41)	Телмісартан (n=45)
Діаметр аорти, см	3,31±0,09	3,31±0,08	3,18±0,07
Діаметр лівого передсердя, см	3,88±0,10	4,07±0,11	3,82±0,13
КСР ЛШ, см	3,18±0,14	2,91±0,13	3,17±0,13
КСО ЛШ, мл	49,42±4,14	48,01±4,96	43,89±3,12
КДР ЛШ, см	4,92±0,10	4,95±0,11	4,70±0,20
КДО ЛШ, мл	123,73±7,77	121,95±6,17	122,18±4,92
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,16±0,03	1,17±0,04	1,11±0,03
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,09±0,02	1,08±0,03	1,06±0,04
ФВ ЛШ, %	61,07±1,16	60,71±1,48	63,53±1,40
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м ²	107,06±3,21	103,99±5,58	103,62±11,15

Різниця показників між групами статистично не значуща.

Таблиця 6

Вихідні показники лабораторного дослідження в обстежених пацієнтів з АГ у групах залежно від терапії (M±m)

Показник	Олмесартан (n=40)	Азилсартан (n=41)	Телмісартан (n=45)
Калій, ммоль/л	4,41±0,07	4,71±0,10	4,62±0,11
Натрій, ммоль/л	144,37±0,85	145,00±1,00	142,75±0,68
Креатинін, мкмоль/л	78,71±3,35	79,59±1,51	85,48±3,41
ШКФ, мл/м ²	78,43±8,03	101,00±3,00	72,73±5,28
Білірубін, мкмоль/л	14,95±0,93	18,00±1,00	16,63±1,44
АСТ, Од/л	35,09±6,50	33,50±4,50	25,67±2,01
АЛТ, Од/л	46,83±17,46	34,00±3,50	26,92±3,64
Сечова кислота, мкмоль/л	370,16±22,57	367,50±15,50	324,29±18,68
Глюкоза, ммоль/л	5,23±0,15	5,30±0,10	5,64±0,25
ЗХС, ммоль/л	5,51±0,23	5,66±0,16	5,45±0,27
Тригліцериди, ммоль/л	1,19±0,08	1,52±0,23	1,50±0,17
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,41±0,11	1,25±0,04	1,35±0,07
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,26±0,38	3,35±0,16	3,32±0,24
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,51±0,05	0,69±0,07	0,70±0,07
Індекс атерогенності	2,68±0,24	3,02±0,22	3,07±0,25

Різниця показників між групами статистично не значуща. АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза.

Таблиця 7

Вихідні показники добового моніторингу АТ в обстежених пацієнтів з АГ у групах залежно від терапії (M±m)

Показник	Олмесартан (n=40)	Азилсартан (n=41)	Телмісартан (n=45)
Добовий САТ, мм рт. ст.	137,13±1,44	138,70±1,64	136,67±1,64
Добовий ДАТ, мм рт. ст.	84,34±1,50	83,49±1,34	82,93±1,45
Добовий ПАТ, мм рт. ст.	52,54±1,33	54,75±1,84	52,03±1,24
Макс. САТ за добу, мм рт. ст.	174,42±3,62	181,13±2,95	176,04±2,95
Макс. ДАТ за добу, мм рт. ст.	116,56±2,35	121,26±3,29	113,98±2,49
Мін. САТ за добу, мм рт. ст.	105,19±2,19	104,54±2,35	97,71±1,87**
Мін. ДАТ за добу, мм рт. ст.	59,17±1,49	58,08±1,51	51,91±1,49**
Добова ЧСС, за 1 хв	69,72±1,48	72,74±1,38	72,88±1,65
Макс. ЧСС за добу, за 1 хв	113,89±6,79	120,67±6,51	109,98±4,64
Мін. ЧСС за добу, за 1 хв	53,67±1,07	54,85±1,29	54,89±1,30

Таблиця 7. Продовження

СВ САТ, мм рт. ст.	14,62±0,67	16,59±0,73	16,67±0,62*
СВ ДАТ, мм рт. ст.	12,18±0,37	13,00±0,64	12,31±0,52
СВ ПАТ, мм рт. ст.	9,97±0,43	10,68±0,51	11,73±0,68*
ДІ САТ, %	10,61±0,83	7,44±1,52	11,00±1,27
ДІ ДАТ, %	15,27±0,94	12,21±1,67	15,50±1,40
САТ день, мм рт. ст.	140,13±1,74	142,48±1,63	139,27±1,65
ДАТ день, мм рт. ст.	87,35±1,77	87,16±1,38	85,50±1,52
ПАТ день, мм рт. ст.	53,02±1,30	55,77±1,51	52,81±1,25
Макс. САТ день, мм рт. ст.	170,81±4,93	181,23±2,89	175,60±3,08
Макс. ДАТ день, мм рт. ст.	115,78±2,80	120,82±3,36	113,79±2,61
Мін. САТ день, мм рт. ст.	110,19±2,47	108,28±2,24	104,42±2,17
Мін. ДАТ день, мм рт. ст.	63,00±1,75	63,28±1,63	58,81±1,84
ЧСС день, за 1 хв	73,00±1,76	77,48±1,43	77,27±1,87
Макс. ЧСС день, за 1 хв	114,78±6,47	120,54±6,52	110,40±4,71
Мін. ЧСС день, за 1 хв	54,92±1,23	57,10±1,32	59,00±1,74
СВ САТ день, мм рт. ст.	13,47±0,74	15,70±0,71*	15,84±0,71*
СВ ДАТ день, мм рт. ст.	11,21±0,45	11,95±0,63	11,13±0,55
СВ ПАТ день, мм рт. ст.	10,11±0,46	10,93±0,53	12,57±0,99*
САТ ніч, мм рт. ст.	126,19±1,87	131,69±2,36	125,68±2,31
ДАТ ніч, мм рт. ст.	73,98±1,67	76,49±1,69	72,61±1,92
ПАТ ніч, мм рт. ст.	52,17±1,52	55,28±1,60	52,07±1,37
Макс. САТ ніч, мм рт. ст.	148,53±2,39	157,97±2,94*	145,95±2,96#
Макс. ДАТ ніч, мм рт. ст.	91,00±2,07	96,36±2,65	91,16±2,50
Мін. САТ ніч, мм рт. ст.	108,11±2,17	110,03±3,40	101,23±2,45**
Мін. ДАТ ніч, мм рт. ст.	60,06±1,50	61,74±1,69	55,79±1,96#
ЧСС ніч, за 1 хв	60,98±1,27	66,53±1,39*	65,88±1,65*
Макс. ЧСС ніч, за 1 хв	74,19±3,07	80,44±1,99	80,30±2,66
Мін. ЧСС ніч, за 1 хв	55,50±1,60	57,21±1,36	56,3±1,23
СВ САТ ніч, мм рт. ст.	11,65±0,59	15,48±1,65*	12,87±0,73
СВ ДАТ ніч, мм рт. ст.	9,19±0,48	11,01±1,01	9,61±0,51
СВ ПАТ ніч, мм рт. ст.	7,26±0,57	8,75±0,77	8,86±0,62

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі застосування олмесартану ($p < 0,05$). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі застосування азилсартану ($p < 0,05$). ПАТ – пульсовий АТ.

Таблиця 8

Зміни АТ за даними добового моніторингу при прийомі олмесартану, азилсартану та телмісартану залежно від часу прийому ($M \pm m$)

Показник	Олмесартан		Азилсартан		Телмісартан	
	Вечірній прийом (n=20)	Ранковий прийом (n=20)	Вечірній прийом (n=20)	Ранковий прийом (n=21)	Вечірній прийом (n=23)	Ранковий прийом (n=22)
ΔСАТ доб., мм рт. ст.	11,09±2,30	4,06±2,25*	13,06±2,65	12,71±1,62 [#]	4,93±1,53 [#]	16,48±2,86* [#]
ΔДАТ доб., мм рт. ст.	8,38±2,58	3,38±2,31	9,76±1,73	7,00±1,50	5,40±1,89	12,56±2,80* [#]
ΔСАТ день, мм рт. ст.	10,27±2,70	7,30±2,19	12,62±2,99	13,21±1,92	6,15±2,10	16,55±2,72* [#]
ΔДАТ день, мм рт. ст.	8,15±2,13	5,49±1,93	9,08±1,87	7,66±1,89	5,55±2,09	12,17±2,01* [#]
ΔСАТ ніч, мм рт. ст.	9,09±2,06	1,54±2,05*	14,36±3,28	11,32±2,74 [#]	5,06±2,74 [°]	16,08±3,13*
ΔДАТ ніч, мм рт. ст.	6,22±1,98	0,57±1,78*	11,27±2,18	5,44±1,56*	5,25±2,27	14,00±3,64*

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у групі вечірнього прийому цього препарату ($p < 0,05$).

[#] – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у відповідній підгрупі застосування олмесартану ($p < 0,05$).

[°] – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у відповідній підгрупі застосування азилсартану ($p < 0,05$).

Таблиця 9

Динаміка показників ДМАТ на тлі прийому олмесартану в ранкові або вечірні години

Показник	Вечірній прийом		Ранковий прийом	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
Добовий САТ, мм рт. ст.	136,76±2,97	125,66±1,97***	134,51±1,13	129,8±1,05*
Добовий ДАТ, мм рт. ст.	83,92±1,96	75,53±1,12**	84,06±1,09	80,68±1,08*
Добовий ПАТ, мм рт. ст.	52,15±2,48	50,13±2,80	50,45±1,84	50,26±1,89
Макс. добовий САТ, мм рт. ст.	180,85±8,22	159,00±2,52*	174,22±4,32	173,33±4,37
Макс. добовий ДАТ, мм рт. ст.	117,62±4,93	109,85±3,25	115,11±3,66	118,33±4,42
Макс. добовий ПАТ, мм рт. ст.	85,33±6,49	74,67±5,79	79,11±6,01	77,22±2,59
Мін. добовий САТ, мм рт. ст.	99,31±3,91	97,69±2,77	104,78±2,63	101,44±2,25
Мін. добовий ДАТ, мм рт. ст.	58,85±2,07	53,77±2,18	59,56±1,73	56,67±2,67
Мін. добовий ПАТ, мм рт. ст.	29,67±3,95	36,56±7,49	29,11±2,10	29,00±2,88
Добова ЧСС, за 1 хв	67,11±2,39	70,28±2,39	72,49±2,97	72,79±3,58
Макс. добова ЧСС, за 1 хв	103,85±9,79	98,08±4,76	123,67±10,48	129,78±9,56
Мін. добова ЧСС, за 1 хв	51,69±1,52	56,54±2,07*	55,33±2,31	57,11±2,92
СВ САТ, мм рт. ст.	17,90±1,62	13,77±1,07	14,54±1,12	14,81±0,46
СВ ДАТ, мм рт. ст.	13,77±0,97	12,20±0,99	11,91±0,61	12,54±0,45
СВ ПАТ, мм рт. ст.	11,36±1,27	8,83±0,83*	9,72±0,81	8,87±0,41

Таблиця 9. Продовження

Ді САТ, %	13,47±1,29	10,84±2,06	11,16±1,54	11,83±0,73
Ді ДАТ, %	16,95±2,37	17,59±3,72	15,81±1,60	15,31±1,41
САТ день, мм рт. ст.	140,16±3,33	129,89±2,72**	139,70±1,53	132,40±2,41
ДАТ день, мм рт. ст.	87,74±3,17	79,59±2,99**	88,70±1,84	83,22±1,36*
ПАТ день, мм рт. ст.	52,57±2,30	50,30±2,81	50,99±1,92	51,40±2,03
Макс. САТ день, мм рт. ст.	182,62±7,72	166,00±5,47	160,67±12,37	166,67±4,91
Макс. ДАТ день, мм рт. ст.	118,69±4,79	112,31±4,35	115,11±3,66	113,33±3,52
Макс. ПАТ день, мм рт. ст.	85,83±6,17	74,00±5,89	74,44±4,91	77,22±2,59
Мін. САТ день, мм рт. ст.	103,85±4,69	104,31±3,77	112,44±1,92	108,44±3,23
Мін. ДАТ день, мм рт. ст.	61,15±2,64	60,23±3,19	65,78±2,11	63,89±3,50
Мін. ПАТ день, мм рт. ст.	30,33±3,63	31,00±3,45	31,00±2,14	30,11±3,01
ЧСС день, за 1 хв	68,75±3,11	73,02±2,64	77,16±3,25	76,95±3,64
Макс. ЧСС день, за 1 хв	99,46±8,72	95,23±3,76	122,44±10,56	121,00±6,87
Мін. ЧСС день, за 1 хв	52,69±2,06	58,08±2,01	56,22±2,47	60,89±3,78
СВ САТ день, мм рт. ст.	18,20±1,96	12,65±1,69	12,70±1,02	13,40±0,60
СВ ДАТ день, мм рт. ст.	13,57±0,82	10,94±1,28	10,36±0,58	11,24±0,57
СВ ПАТ день, мм рт. ст.	11,52±1,04	9,39±1,05	9,63±0,98	9,25±0,44
САТ ніч, мм рт. ст.	125,72±2,66	116,63±1,57	124,02±1,98	122,48±2,10
ДАТ ніч, мм рт. ст.	73,36±2,61	67,14±1,69	74,70±1,78	74,13±1,74
ПАТ ніч, мм рт. ст.	52,25±1,22	49,32±1,03	49,32±0,92	48,41±0,82
Макс. САТ ніч, мм рт. ст.	147,85±4,07	138,46±3,11	148,78±5,46	145,44±3,08
Макс. ДАТ ніч, мм рт. ст.	88,85±3,10	84,62±4,10	93,33±3,83*	95,89±3,22
Макс. ПАТ ніч, мм рт. ст.	68,83±2,40	68,83±4,13	74,59±8,09	61,22±2,67
Мін. САТ ніч, мм рт. ст.	105,92±4,21	100,31±2,00	104,89±2,69	101,56±2,29
Мін. ДАТ ніч, мм рт. ст.	59,54±1,97	55,00±2,25	60,11±2,02	57,22±2,63
Мін. ПАТ ніч, мм рт. ст.	43,17±3,82	42,67±3,49	33,00±2,25	34,33±2,47
ЧСС ніч, за 1 хв	57,29±1,63	63,56±2,49	63,83±2,76	65,51±3,69
Макс. ЧСС ніч, за 1 хв	66,85±2,92	77,92±5,50	84,11±9,83	90,44±13,22
Мін. ЧСС ніч, за 1 хв	52,15±1,54	56,92±1,96	60,22±4,98	57,44±2,77
СВ САТ ніч, мм рт. ст.	10,83±1,22	11,42±0,95	12,00±1,31	12,20±1,06
СВ ДАТ ніч, мм рт. ст.	8,89±1,13	9,10±0,59	9,03±0,83	10,90±0,76
СВ ПАТ ніч, мм рт. ст.	7,66±0,46	7,82±0,76	8,89±1,48	7,16±0,74

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування у відповідній групі: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Таблиця 10

Динаміка показників ДМАТ на тлі прийому азилсартану в ранкові або вечірні години

Показник	Вечірній прийом		Ранковий прийом	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
Добовий САТ, мм рт. ст.	139,38±2,30	126,32±2,63***	138,17±2,57	125,46±2,34***
Добовий ДАТ, мм рт. ст.	82,69±1,95	72,93±1,63***	83,83±2,05	76,83±1,31***
Добовий ПАТ, мм рт. ст.	60,02±3,43	53,38±2,34**	54,35±1,70	48,64±1,49**
Макс. добовий САТ, мм рт. ст.	178,89±3,79	161,06±3,86***	184,21±4,85	164,58±3,50***
Макс. добовий ДАТ, мм рт. ст.	119,00±4,08	101,94±3,19**	125,16±5,40	106,42±2,21***
Мін. добовий САТ, мм рт. ст.	105,72±3,35	98,44±2,37**	103,68±3,64	96,32±2,90*
Мін. добовий ДАТ, мм рт. ст.	58,06±1,86	50,33±1,67***	57,05±2,48	52,58±2,00
Добова ЧСС, за 1 хв	71,21±2,33	70,85±1,91	73,69±1,73	70,94±1,42
Макс. добова ЧСС, за 1 хв	114,00±9,57	98,00±3,52	122,68±8,94	103,05±4,45
Мін. добова ЧСС, за 1 хв	53,06±2,08	53,83±1,98	56,37±1,60	56,21±1,05
СВ САТ, мм рт. ст.	16,70±1,04	13,48±0,64*	17,03±1,11	14,96±0,70
СВ ДАТ, мм рт. ст.	12,98±0,73	10,93±0,65*	13,73±1,07	12,07±0,57
СВ ПАТ, мм рт. ст.	10,49±0,80	9,37±0,55	10,79±0,74	9,10±0,44
Ді САТ, %	8,42±2,06	9,59±1,25	7,46±2,37	8,98±1,50
Ді ДАТ, %	12,29±2,22	14,78±1,87	13,43±2,73	13,11±1,93
САТ день, мм рт. ст.	143,37±2,22	130,75±2,68***	142,06±2,48	128,85±2,17***
ДАТ день, мм рт. ст.	86,40±2,07	77,32±1,85***	87,75±2,06	80,09±1,19***
ПАТ день, мм рт. ст.	57,02±2,44	53,49±2,44**	52,82±1,57	52,26±1,55**
Макс. САТ день, мм рт. ст.	179,11±3,56	160,78±3,99***	184,21±4,85	163,63±3,44***
Макс. ДАТ день, мм рт. ст.	118,56±4,15	101,78±3,20**	124,68±5,54	106,32±2,22**
Мін. САТ день, мм рт. ст.	109,17±3,24	102,83±2,79	108,11±3,41	99,05±2,82**
Мін. ДАТ день, мм рт. ст.	61,78±2,04	55,61±2,04**	63,95±2,70	55,58±2,25**
ЧСС день, за 1 хв	76,18±2,29	74,49±2,41	77,94±1,91	74,03±1,67
Макс. ЧСС день, за 1 хв	113,72±9,59	97,89±3,53	122,68±8,94	103,00±4,46
Мін. ЧСС день, за 1 хв	54,78±1,69	56,72±2,74	59,05±1,92	58,21±1,25
СВ САТ день, мм рт. ст.	15,47±1,01	12,28±0,76*	16,46±1,05	14,30±0,79
СВ ДАТ день, мм рт. ст.	11,80±0,87	9,49±0,49*	12,65±0,96	11,53±0,62
СВ ПАТ день, мм рт. ст.	10,71±0,84	9,79±0,69	11,05±0,74	9,18±0,51*
САТ ніч, мм рт. ст.	132,71±3,57	118,35±2,72***	129,99±3,50	118,67±2,93***
ДАТ ніч, мм рт. ст.	76,47±2,39	65,20±1,78***	75,45±2,58	70,00±1,84**
ПАТ ніч, мм рт. ст.	56,29±2,77	53,15±2,26	54,61±2,03	48,66±1,54*
Макс. САТ ніч, мм рт. ст.	161,89±4,36	143,11±3,95***	153,68±4,28	140,53±4,01**

Таблиця 10. Продовження

Макс. ДАТ ніч, мм рт. ст.	97,28±3,35	83,78±3,04***	95,53±4,50	86,89±2,12
Мін. САТ ніч, мм рт. ст.	111,39±3,33	101,89±2,41**	107,89±6,27	100,74±2,96
Мін. ДАТ ніч, мм рт. ст.	60,56±2,00	51,61±1,64***	61,74±2,82	56,53±2,09
ЧСС ніч, за 1 хв	67,51±2,30	65,69±1,94	65,55±1,75	65,19±1,21
Макс. ЧСС ніч, за 1 хв	82,11±3,27	80,50±3,21	78,11±2,62	77,74±2,43
Мін. ЧСС ніч, за 1 хв	56,89±2,45	56,50±1,84	57,58±1,50	57,05±1,09
СВ САТ ніч, мм рт. ст.	14,53±1,08	11,94±0,81	17,07±3,57	11,56±0,90
СВ ДАТ ніч, мм рт. ст.	11,05±1,05	9,67±0,97	11,64±1,93	9,21±0,58
СВ ПАТ ніч, мм рт. ст.	7,85±0,99	7,71±0,63	9,70±1,32	7,86±0,60

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування у відповідній групі: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблиця 11

Динаміка показників ДМАТ на тлі прийому телмісартану в ранкові або вечірні години

Показник	Вечірній прийом		Ранковий прийом	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
Добовий САТ, мм рт. ст.	131,96±1,12	127,03±1,11*	135,61±2,80	119,12±1,95***
Добовий ДАТ, мм рт. ст.	80,61±1,45	75,21±1,89**	83,15±2,65	70,59±2,07***
Добовий ПАТ, мм рт. ст.	52,04±1,29	51,57±1,35	52,41±2,27	48,48±1,27
Макс. добовий САТ, мм рт. ст.	174,77±4,22	175,50±5,81	178,89±4,97	161,58±3,83**
Макс. добовий ДАТ, мм рт. ст.	115,64±4,35	108,14±4,49	111,00±2,50	103,47±4,56
Мін. добовий САТ, мм рт. ст.	95,50±2,42	90,50±2,39	100,11±3,02	89,16±2,77**
Мін. добовий ДАТ, мм рт. ст.	49,95±1,74	47,00±1,53	52,53±2,67	47,58±2,29
Добова ЧСС, за 1 хв	72,47±2,34	69,24±2,16	72,73±2,71	67,74±1,87
Макс. добова ЧСС, за 1 хв	113,41±7,75	118,09±7,85	108,58±5,83	120,95±10,57
Мін. добова ЧСС, за 1 хв	54,45±1,46	50,95±1,67	55,32±2,05	53,11±1,18
СВ САТ, мм рт. ст.	16,04±1,14	15,48±0,64	17,03±1,11	14,96±0,70
СВ ДАТ, мм рт. ст.	11,38±0,79	10,63±0,75	13,03±1,08	12,37±0,67
СВ ПАТ, мм рт. ст.	10,45±0,86	9,67±0,65	10,59±0,77	9,67±0,49
ДІ САТ, %	11,47±1,39	10,84±1,86	11,16±1,64	10,83±0,83
ДІ ДАТ, %	15,95±2,32	15,59±2,62	14,81±1,40	14,31±1,51
САТ день, мм рт. ст.	133,06±2,23	126,91±2,11**	139,90±2,45	123,35±1,90**
ДАТ день, мм рт. ст.	80,29±1,67	74,74±2,22*	86,55±2,63	74,38±2,13***
ПАТ день, мм рт. ст.	52,82±1,57	52,26±1,55	53,40±2,13	48,97±1,39
Макс. САТ день, мм рт. ст.	175,05±4,42	172,9±6,31	177,74±4,97	161,53±3,85**
Макс. ДАТ день, мм рт. ст.	116,05±4,56	107,29±4,78	110,53±2,50	103,11±4,61

Таблиця 11. Продовження

Мін. САТ день, мм рт. ст.	102,76±2,80	97,05±2,52	107,26±3,39	100,95±5,09
Мін. ДАТ день, мм рт. ст.	56,43±2,24	54,14±1,83	60,53±3,06	57,32±5,19
ЧСС день, за 1 хв	77,64±2,79	72,81±2,67	76,90±3,00	72,28±2,74
Макс. ЧСС день, за 1 хв	114,48±8,02	119,62±8,18	108,53±5,85	117,89±1,28
Мін. ЧСС день, за 1 хв	58,43±1,97	55,24±1,98	60,21±2,96	53,84±2,56
СВ САТ день, мм рт. ст.	15,04±1,17	14,48±0,69	16,03±1,15	14,03±0,94
СВ ДАТ день, мм рт. ст.	10,38±0,76	9,63±0,65	12,03±1,23	11,37±0,64
СВ ПАТ день, мм рт. ст.	9,42±0,89	8,63±0,78	9,53±0,84	8,62±0,79
САТ ніч, мм рт. ст.	123,37±2,70	118,31±2,47*	127,60±3,93	111,51±3,10***
ДАТ ніч, мм рт. ст.	70,86±2,19	65,61±2,05*	77,74±3,30	63,74±2,39***
ПАТ ніч, мм рт. ст.	52,46±1,43	50,80±1,60	49,91±2,60	47,67±1,55
Макс. САТ ніч, мм рт. ст.	142,81±3,49	138,43±3,78	154,53±4,54	132,00±4,08***
Макс. ДАТ ніч, мм рт. ст.	85,10±3,31	85,33±3,43	98,26±3,65	79,58±3,96***
Мін. САТ ніч, мм рт. ст.	98,86±3,37	94,48±2,98	104,21±3,93	93,42±3,66*
Мін. ДАТ ніч, мм рт. ст.	53,29±2,21	49,10±2,34	57,95±3,58	50,95±2,74
ЧСС ніч, за 1 хв	64,00±2,17	60,81±1,73	67,18±2,71	60,93±1,56*
Макс. ЧСС ніч, за 1 хв	77,81±3,64	75,05±2,24	82,84±4,26	75,74±5,81
Мін. ЧСС ніч, за 1 хв	55,00±1,47	52,24±1,42	57,37±1,99	53,68±1,18
СВ САТ ніч, мм рт. ст.	13,03±1,18	12,24±0,89	15,07±3,55	11,44±0,90
СВ ДАТ ніч, мм рт. ст.	11,05±1,21	10,01±0,93	11,61±1,63	10,21±0,68
СВ ПАТ ніч, мм рт. ст.	8,84±0,99	8,41±0,63	9,67±1,37	8,76±0,68

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування у відповідній групі: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

вечірній прийом – на тлі прийому олмесартану. Азилсартан однаково знижував АТ як при прийомі у вечірні години, так і в ранкові.

Оцінюючи зниження середньоденного САТ/ДАТ, ми відзначили, що статистично значуща різниця показників при прийомі у вечірні та ранкові години була тільки в групі телмісартану ((16,55±2,72)/(12,17±2,01) проти (6,15±2,10)/(5,55±2,09) мм рт. ст., $p < 0,05$), тобто ранковий прийом телмісартану краще знижував середньоденний САТ/ДАТ порівняно з вечірнім прийомом. Олмесартан однаково ефективно знижував середньоденний САТ/ДАТ як при прийомі у вечірні, так і в ранкові години ((10,27±2,70)/(8,15±2,13) проти (7,30±2,19)/(5,49±1,93) мм рт. ст.). Азилсартан також однаково ефективно знижував середньоденний САТ/ДАТ як при прийомі у вечірні, так і в ранкові години

((12,62±2,99/9,08±1,87) проти (13,21±1,92/7,66±1,89) мм рт. ст.).

За впливом на середньонічний САТ/ДАТ відзначено більш виражене зниження АТ при прийомі телмісартану в ранкові години порівняно з вечірнім прийомом ((16,08±3,13)/(14,00±3,64) проти (5,06±2,74)/(5,25±2,27) мм рт. ст., $p < 0,05$). Олмесартан краще знижував АТ у нічні години при вечірньому прийомі порівняно з ранковим прийомом ((9,09±2,00)/(6,22±1,98) проти (1,54±2,05)/(0,57±1,78) мм рт. ст., $p < 0,05$). Азилсартан однаково ефективно знижував нічний САТ як при вечірньому прийомі, так і при ранковому прийомі ((14,36±3,28)/(11,27±2,18) мм рт. ст.), однак був більш ефективним при вечірньому прийомі щодо зниження нічного ДАТ ((11,32±2,74)/(5,44±1,56) мм рт. ст., $p < 0,05$). Тобто, різниця між ранковим і вечірнім прийомом

була тільки в групі телмісартану за впливом на середньоденний АТ.

Таким чином, за впливом на зниження середньонічного АТ вечірній прийом олмесартану був ефективнішим порівняно з ранковим прийомом препарату, як щодо зниження САТ, так і щодо зниження ДАТ. Азилсартан статистично значуще краще знижував нічний ДАТ при прийомі у вечірні години порівняно з ранковим прийомом. Телмісартан більш ефективно знижував середньонічний як САТ, так і ДАТ при ранковому прийомі порівняно з вечірнім.

Частота досягнення цільового АТ за показниками ДМАТ на тлі прийому олмесартану, азилсартану та телмісартану становила відповідно 71,80; 71,05 та 75,61 %. Можна сказати, що всі три препарати в нашому дослідженні однаково ефективно знижували середньодобовий АТ.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані нами результати деякою мірою збігаються з даними інших досліджень. Так, масштабне дослідження, проведене R.C. Hermida та співавторами [9], що передбачало 48-годинне моніторування АТ, оцінювало роль режиму лікування протягом 24 год у 2899 пацієнтів із резистентною АГ, залучених у багатоцентровий проект Nugia. Проект Nugia, в якому взяли участь пацієнти на етапі первинної медичної допомоги в північно-західній Іспанії, – це проспективне дослідження прогностичної цінності ДМАТ та впливу стратегії лікування на контроль АТ і ризик серцево-судинних захворювань. Із загальної кількості 2899 пацієнтів із резистентною АГ 1084 приймали всі препарати в ранкові години, 1436 пацієнтів – приймали ліки перед сном, а решта 379 пацієнтів приймали еквівалентні дози вранці і ввечері. Режим хронотерапії перед сном, порівняно з ранковим прийомом, сприяв ліпшому контролю АТ за результатами ДМАТ, краще знижував нічний САТ/ДАТ та сприяв зменшенню кількості пацієнтів з добовим профілем АТ non-dipper (54,4 % проти 80,5 % та 77,3 % відповідно; $p < 0,001$ серед трьох груп лікування) [6]. У нашому дослідженні прийом олмесартану у вечірні години мав переваги над його ранковим прийомом у зниженні середньодобового АТ. Прийом телмісартану більш виражено знижував середньодобовий АТ при прийомі в ранкові години порівняно з вечірнім прийомом, а прийом азилсартану однаково впливав на зниження АТ незалежно від часу прийому препарату.

За впливом на зниження середньонічного АТ у нашому дослідженні вечірній прийом олмесартану був ефективнішим порівняно з ранковим прийомом препарату, як щодо зниження САТ, так щодо

зниження ДАТ. Азилсартан статистично значуще краще знижував нічний ДАТ при прийомі у вечірні години порівняно з ранковим прийомом. Телмісартан ефективніше знижував середньонічний як САТ, так і ДАТ при ранковому прийомі порівняно з вечірнім.

Інше дослідження, проведене за участю 1794 пацієнтів із резистентною АГ, підтвердженою при 48-годинному ДМАТ, продемонструвало кращий контроль АТ при добовому моніторуванні, якщо пацієнти приймали ліки у вечірні години порівняно з ранковим прийомом (31,9 проти 23,1 %; $p < 0,001$) [7]. Крім того, прийом у вечірні години краще знижував нічний САТ/ДАТ (на 9,7/4,4 мм рт. ст., $p < 0,001$), що значно знижує поширеність пацієнтів із добовим профілем АТ non-dipper (40 проти 83 % відповідно; $p < 0,001$).

Резистентна АГ являє собою ілюстрацію клінічної значущості хронотерапевтичної стратегії, яка враховує циркадні зміни фізіології та регуляції АТ. Пацієнти з резистентною АГ мають значно більший ризик розвитку ниркової недостатності і серцево-судинних захворювань та інсульту, ніж пацієнти із контрольованою АГ [7]. Поточні клінічні стратегії для резистентної АГ, які часто не досягають успіху, передбачають або призначення додаткових ліків, або зміну ліків, з метою досягнення поліпшених синергічних ефектів, що зменшують АТ [8]. Одне із перехресних досліджень, виконаних R.C. Hermida та співавторами [9], за участю 700 хворих із резистентною АГ, у яких проводили 48-годинне моніторування АТ, виявило, що частка пацієнтів із контрольованою АГ за даними добового моніторування була вдвічі більшою у групі хворих, які приймали терапію у вечірній час, порівняно з тими, хто приймав її в ранкові години. Крім того, поширеність добового профілю АТ non-dipper значно нижча в пацієнтів, які приймали ліки перед сном, ніж у тих, котрі приймали їх під час пробудження (57 проти 82 %) [9].

Висновки з досліджень із резистентною АГ підтверджувалися даними ДМАТ у рандомізованому дослідженні, в якому вивчали роль часу приймання препаратів без збільшення кількості призначених ліків у 250 пацієнтів із резистентною АГ, які приймали ліки в ранкові години [9]. Учасники були випадково розподілені на одну з двох груп відповідно до зазначеної стратегії лікування: група А – прийом у ранкові години і група В – прийом у вечірні години. 48-годинне моніторування АТ, проведене до та через 12 тиж застосування нових терапевтичних схем, показало, що в групі А не спостерігали ніякої зміни амбулаторного АТ порівняно з початковим показником та відзначали незначне збільшення частоти добового профілю АТ non-dipper – з 79 % на початковій стадії до 86 % наприкінці дослідження ($p = 0,131$), а у групі В спостері-

гали значне зниження 48-годинних САТ/ДАТ ($-9,4/-6,0$ мм рт. ст., $p<0,001$) та частки пацієнтів з добовим профілем АТ non-dipper, при цьому кількість пацієнтів з добовим профілем АТ dipper збільшилася з 16 до 57 % ($p<0,001$) [4–6, 9].

У рандомізованому [7] та нерандомізованому [8] дослідженнях вивчали загальну і серцево-судинну смертність залежно від режиму приймання ліків. Результати дослідження R.C. Hermida та співавторів [7] показали, що вечірній прийом препаратів не зменшував загальну ($p=0,056$) і серцево-судинну ($p=0,059$) смертність. Вечірній прийом зменшував частоту розвитку ІМ ($p=0,005$), стенокардії напруження ($p<0,001$), реваскуляризації ($p=0,004$) та серцевої недостатності ($p<0,001$). Результати дослідження Y. Shen та співавторів були аналогічними. Однак ці пацієнти мали нижчий серцево-судинний ризик, ніж ті, які приймали препарати в ранкові години (0,32; 95 % ДІ 0,16–0,62; $p<0,001$) [16].

Висновки дослідження MAPEC засновані на періодичній систематичній оцінці ДМАТ за 48 год. За 5,6 року спостереження за пацієнтами дослідники довели, що прогресивне зниження нічного САТ та кореляція між відносним зниженням САТ у нічні години до профілю АТ dipper найбільш ефективно досягалися в пацієнтів з нічним підвищенням АТ, що найкраще спостерігалося при лікуванні АГ у вечірні години та найкращим чином знижувало ризик розвитку серцево-судинних захворювань, інсульту та нових випадків цукрового діабету [3]. Ці результати свідчать про важливість контролю та нормалізації АТ упродовж 24 год, тобто, специфічне зниження АТ у нічні години та збільшення відносного зниження АТ уночі за допомогою вечірнього прийому АГ препаратів, що відбувається відповідно до ключових фізіологічних, нейроендокринних та інших чинників, котрі визначають циркадний ритм АТ як найкращий і найбільш економічно ефективний

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проект дослідження – Ю.С., О.Р.; збір матеріалу – О.Р., О.Т., С.К., Г.П.; написання тексту, формування висновків, огляд літератури – О.Р.; статистичне опрацювання даних – О.Р., О.Т.; редагування тексту – Ю.С.

Література

1. Bartter F.C., Delea C.S., Baker W. Chronobiology in the diagnosis and treatment of hypertension // *Chronobiologia*.– 1976.– Vol. 3 (3).– P. 199–213. doi.org/10.1007/978-1-4684-2847-6_10.
2. Bowles N.P., Thosar S. S., Herzig M. X. et al. Chronotherapy for Hypertension // *Current. Hypertension. Reports*.– 2018.– Vol. 20.– P. 97. https://doi.org/10.1007/s11906-018-0897-4.
3. Hermida R., Ayala D., Mojón A. et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study // *Chronobiol. Int.*– 2010.– Vol. 27 (8).– P. 1629–1651.
4. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces the risk of new-onset type 2 diabetes: a randomised controlled trial // *Diabetologia*.– 2016.– Vol. 59.– P. 255–265.
5. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Prognostic marker of type 2 diabetes and therapeutic target for prevention // *Diabetologia*.– 2016.– Vol. 59.– P. 244–254.

6. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.*– 2011.– Vol. 22 (12).– P. 2313–2321.
7. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of subjects with resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.*– 2010.– Vol. 23.– P. 432–439.
8. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.*– 2011.– Vol. 34 (6).– P. 1270–1276.
9. Hermida R.C., Smolensky M.H., Ayala D.E. et al. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) as the reference standard for diagnosis of hypertension and assessment of vascular risk in adults // *Chronobiol. Int.*– 2015.– Vol. 32.– P. 1329–1342.
10. Judd E., Calhoun D. Management of Hypertension in CKD: Beyond the Guidelines // *Adv. Chronic. Kidney Dis.*– 2015 – Vol. 22 (2).– P. 116–122. doi:10.1053/j.ackd.2014.12.001.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.*– 2013.– Vol. 3.– P. 100–150.
12. Manfredini R., Fabbian F. A pill at bedtime, and your heart is fine? Bedtime hypertension chronotherapy: an opportune and advantageous inexpensive treatment strategy // *Sleep. Med. Rev.*– 2017.– Vol. 33.– P. 1–3.
13. Orías M., Correa-Rotter R. Chronotherapy in hypertension: a pill at night makes things right? // *J. Am. Soc. Nephrol.*– 2011.– Vol. 22 (12).– P. 2152–2155.
14. Rahman M., Greene T., Phillips R.A. et al. A Trial of two strategies to reduce nocturnal blood pressure in african americans with chronic kidney disease // *Hypertension.*– 2013.– Vol. 61 (1).– P. 82–88. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.200477.
15. Ramón C. Hermida, Ayala D.E. et al. Bedtime Blood Pressure Chronotherapy Significantly Improves Hypertension Management // *Heart Failure Clin.* – 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2017.05.010> 1551-7136/17.
16. Shen Y., Lu X. Clinical study of taking medicine at bedtime for CKD patients to reduce cardiovascular events // *Mod. Instrum. Med. Treatment.*– 2014.– Vol. 20.– P. 89–91.
17. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) // *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.*– 2000.– Vol. 1 (1).– P. 18–20.
18. Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Bedtime Chronotherapy with Conventional Hypertension Medications to Target Increased Asleep Blood Pressure Results in Markedly Better Chronoprevention of Cardiovascular and Other Risks than Customary On-awakening Therapy // *Heart Failure Clin.* – 2017.– <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2017.05.011>.
19. Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Bedtime hypertension chronotherapy: concepts and patient outcomes // *Curr. Pharm Des.*– 2015.– Vol. 21 (6).– P. 773–790. doi.org/10.2174/1381612820666141024150542.
20. Staessen J., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // *Lancet.*– 1997.– Vol. 350 (9080).– P. 757–764. doi.org/10.1016/s0140-6736(97)05381-6.
21. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *New Engl. J. Med.*– 2000.– Vol. 342.– P. 145–153. doi.org/10.1056/nejm200003093421023.
22. Jatoi N.A., Azra Mahmud, Kathleen Bennett et al. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques // *J. Hypertens.* – 2009.– Vol. 27, N 11. – P. 2186–2191. doi.org/10.1097/hjh.0b013e32833057e8.
23. Mitchell G.F. Hwang S.-J., Vasan R.S. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121, N 4. – P. 505–511. doi.org/10.1161/circulationaha.109.886655.

Влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II на изменения артериального давления при суточном мониторинговании в зависимости от утреннего или вечернего приема

О.Л. Рековец, Ю.Н. Сиренко, Е.А. Торбас, С.Н. Кушнир, Г.Ф. Примак

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – оценить влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II олмесартана, азилсартана и телмисартана при приеме их в утренние или вечерние часы на показатели артериального давления (АД) при суточном мониторинговании у больных с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование включили 126 пациентов с мягкой и умеренной АГ. Больных разделили на шесть групп: 20 пациентов, принимавших олмесартан в дозе 20–40 мг в утренние часы; 20 пациентов, принимавших олмесартан в дозе 20–40 мг в вечерние часы; 21 пациент, принимавший азилсартан в дозе 40–80 мг в утренние часы; 20 пациентов, принимавших азилсартан в дозе 40–80 мг в вечерние часы; 22 пациента, принимавших телмисартан в дозе 40–80 мг в утренние часы; 23 пациента, принимавших телмисартан в дозе 40–80 мг в вечерние часы. Пациенты проходили первичное обследование и повторное – через 3 мес терапии.

Результаты и обсуждение. Вечерний прием олмесартана по сравнению с утренним приводил к более выраженному снижению суточного систолического АД – соответственно (11,09±2,30) и (4,06±2,25) мм рт. ст. (p<0,01). Изменения суточного диастолического АД были статистически незначимыми, хотя снижение при приеме в вечерние часы было более значительным по сравнению с утренним приемом (соответственно (8,38±2,58) и (3,38±2,31) мм рт. ст.). Изменения суточного АД на фоне приема азилсартана в вечерние или утренние часы были

статистически значимыми, но не отличались между собой (соответственно $(13,06 \pm 2,65)/(9,76 \pm 1,73)$ и $(12,71 \pm 1,62)/(7,00 \pm 1,50)$ мм рт. ст.). Снижение суточного АД на фоне приема телмисартана было статистически значимо более выражено при утреннем приеме по сравнению с вечерним приемом (соответственно $(16,48 \pm 2,86)/(12,56 \pm 2,80)$ и $(4,93 \pm 1,53)/(5,40 \pm 1,89)$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). Таким образом, утренний прием более выражено снижал среднесуточное АД на фоне приема телмисартана, а вечерний прием – на фоне приема олмесартана. Азилсартан одинаково снижал АД как при приеме в вечерние часы, так и в утренние. Частота достижения целевого АД при суточном мониторинговании на фоне приема олмесартана, азилсартана и телмисартана составила соответственно 71,80; 71,0 и 75,61 %.

Выводы. Прием телмисартана более выражено снижал среднесуточное АД при приеме в утренние часы по сравнению с вечерним приемом, олмесартан лучше снижал среднесуточное АД при приеме в вечерние часы, а прием азилсартана одинаково влиял на снижение АД независимо от времени приема препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронотерапия, циркадный ритм, вечерний прием, утренний прием.

Effect of angiotensin II receptor blockers on blood pressure changes at daily monitoring depending on morning or evening reception

O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas, C.M. Kushnir, G.F. Prymak

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the effect of angiotensin II receptor blockers olmesartan, azilsartan and telmisartan when administered in the morning or evening hours on blood pressure (BP) indices during daily monitoring in patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. The study involved 126 patients with mild to moderate hypertension who were selected to compare the effect of angiotensin II receptor blockers – olmesartan, azilsartan and telmisartan – in the morning and evening hours. They were divided into 6 groups: 20 patients taking olmesartan at a dose of 20–40 mg in the morning, 20 patients taking olmesartan at a dose of 20–40 mg in the evening, 21 patients taking azilsartan at a dose of 40–80 mg in the morning, 20 patients taking azilsartan at a dose of 40–80 mg in the evening, 22 patients taking telmisartan at a dose of 40–80 mg in the morning, 23 patients taking telmisartan at a dose of 40–80 mg in the evening. Patients underwent primary examination and repeated one – after 3 months of therapy.

Results and discussion. Evening reception of olmesartan, compared with morning one, led to a more pronounced decrease in diurnal systolic blood pressure (SBT) – (11.09 ± 2.30) vs (4.06 ± 2.25) mm Hg ($p < 0.01$). Changes in diurnal diastolic blood pressure (DBP) were statistically insignificant, although its decrease during evening reception was more significant compared to decrease during morning reception ((8.38 ± 2.58) mm Hg versus (3.38 ± 2.31) mm Hg). Changes in daily blood pressure against reception of azilsartan in the evening and morning hours were statistically significant, but did not differ from each other ($(13.06 \pm 2.65)/(9.76 \pm 1.73)$ vs. $(12.71 \pm 1.62)/(7.00 \pm 1.50)$ mm Hg). Reduction of diurnal blood pressure at the background of telmisartan administration was statistically significantly more pronounced in the morning than in the evening intake ($(16.48 \pm 2.86)/(12.56 \pm 2.80)$ vs. $(4.93 \pm 1.53)/(5.40 \pm 1.89)$ mm Hg, $p < 0.01$). Thus, morning reception more significantly lowered the average daily blood pressure against the background of taking telmisartan, and the evening reception – against the background of taking olmesartan. Azilsartan equally reduced the blood pressure both at evening and morning admission. The rate of achievement of target BP at daily monitoring against the background of the administration of olmesartan, azilsartan and telmisartan was 71.80; 71.0 and 75.61 %, respectively.

Conclusions. Admission of telmisartan more significantly reduced the average daily blood pressure in morning hours compared to evening hours, olmesartan better lowered the average daily blood pressure when taken in the evening, and the use of azilsartan equally affected the decrease in blood pressure regardless of the time of taking the drug.

Key words: arterial hypertension, chronotherapy, circadian rhythm, evening reception, morning reception.

Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців

Л.Г. Воронков, К.В. Войцеховська, Л.П. Паращенко

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Мета роботи – порівняти клініко-інструментальні показники в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців.

Матеріали і методи. Обстежено 100 хворих віком 32–75 років із ХСН II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA з фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$. Критерієм розподілу пацієнтів за групами була втрата маси тіла $\geq 6\%$ від загальної маси за останні 6 місяців згідно з Європейськими рекомендаціями з діагностики і лікування ХСН. Відомості щодо динаміки втрати маси тіла за останні 6 місяців отримували з анамнестичних даних та даних медичної документації пацієнтів. Пацієнтів залучали в дослідження в стані клінічної компенсації.

Результати та обговорення. Втрату маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 міс зареєстровано у 47 (47,0%) обстежених. Не виявлено статистично значущої залежності втрати маси тіла $\geq 6\%$ від статі, основних клінічних та гемодинамічних показників, показників функції та ремоделювання лівого шлуночка, структури попереднього лікування, основних показників загального та біохімічного аналізів крові, стану азотовидільної функції нирок. Водночас група пацієнтів із втратою маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 міс характеризувалася статистично значуще більшою часткою осіб, що мали III–IV ФК за NYHA ($p=0,001$). Пацієнти із втратою маси тіла $\geq 6\%$ були статистично значуще старшими за віком ($p=0,044$), мали гіршу якість життя за опитувальником MLHFQ ($p=0,001$) та нижчий індекс побутової фізичної активності ($p=0,001$), більшу кількість балів за шкалою депресії Бека ($p=0,005$) та за анкетною DEFS ($p=0,002$), більші розмір правого шлуночка ($p=0,024$) та рівень систолічного тиску в легеневій артерії ($p=0,008$), вищий рівень С-реактивного протеїну – С-РП ($p=0,002$), гіршу потокозалежну вазодилатацію – ПЗВД ($p=0,002$) порівняно з пацієнтами без такої ознаки. Кількість втрачених кілограмів за останні 6 міс прямо корелювала зі ступенем погіршення якості життя ($r=0,450$; $p=0,001$), кількістю балів за шкалою втомлюваності від фізичних навантажень ($r=0,302$, $p=0,002$), розміром правого шлуночка ($r=0,269$; $p=0,009$), рівнями С-РП ($r=0,261$; $p=0,009$), калію крові ($r=0,235$; $p=0,019$) та систолічного тиску в легеневій артерії ($r=0,230$; $p=0,027$), кількістю балів за шкалою депресії Бека ($r=0,227$, $p=0,023$), і обернено – з рівнем ПЗВД ($r=-0,345$; $p=0,001$), величиною екскурсії трикуспідального кільця ($r=-0,337$, $p=0,017$), рівнем натрію крові ($r=-0,245$; $p=0,014$), кількістю балів за анкетною університету Дюка ($r=-0,240$; $p=0,016$) та рівнем холестерину крові ($r=-0,192$; $p=0,036$).

Висновки. Пацієнти із ХСН та втратою маси тіла $\geq 6\%$ були статистично значуще старшими за віком, у них частіше реєстрували III–IV ФК за NYHA, вони мали гіршу якість життя, нижчі фізичну активність та розрахунковий показник максимального споживання кисню, більшу кількість балів за шкалою депресії Бека та за анкетною втомлюваності від фізичних навантажень, менший рівень холестерину та тригліцеридів плазми крові, більші розмір правого шлуночка та рівень систолічного тиску в легеневій артерії та менший показник величини екскурсії трикуспідального кільця порівняно з пацієнтами без такої ознаки. Втрата маси тіла $\geq 6\%$ асоціюється з вищим рівнем С-РП, а також гіршою ПЗВД.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, втрата маси тіла, кахектичний процес.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – це значна медико-соціальна проблема, зокрема і в Україні. Її частота постійно зростає з 0,02 на 1000 населення на рік серед осіб віком від 25 до 34 років до 11,6 – віком від 85 років і більше [14]. Актуальною проблемою є прогресивна втрата маси тіла в пацієнтів із ХСН, адже відомо, що зниження маси тіла при ХСН асоціюється зі статистично значуще більшим ризиком госпіталізацій та смертності хворих, незалежно від віку, фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) або функціонального класу (ФК) серцевої недостатності [9, 12]. За даними S. Anker та співавторів, у 34 % пацієнтів із серцевою недостатністю, які отримували лікування в амбулаторних умовах, відзначено втрату маси тіла, що прогресувала, протягом 48 міс спостереження [9].

Клінічні фактори та патофізіологічні механізми, асоційовані зі втратою маси тіла у хворих із ХСН, наразі вивчені недостатньо.

Мета роботи – порівняти клініко-інструментальні показники в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 100 пацієнтів зі стабільною ХСН і зниженою ($\leq 35\%$) ФВ ЛШ (27,5 (22,13; 32,38)) віком 32–75 років (61,5 (54,3; 68,0)), що спостерігалися на базі відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Серед досліджуваних переважали чоловіки – 82,0 % (82 особи). У 85 осіб етіологічним чинником розвитку ХСН була ішемічна хвороба серця, у 14 – дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП). Супутню артеріальну гіпертензію в анамнезі мали 83 хворих, цукровий діабет – 25. Більше половини (57,0 %) пацієнтів мали постійну або персистентну форму фібриляції передсердь.

Критеріями вилучення з дослідження були: вік пацієнтів понад 75 років, наявність набутих та природжених вад серця, хронічного легеневого серця, хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, що обмежують можливість прийому їжі або характеризуються синдромом мальабсорбції, гіпо- та гіпертиреоз, інфаркт міокарда, мозковий інсульт або тромбоемболія гілок легеневої артерії давністю до 3 місяців, запальні ураження серця, рестриктивна кардіоміопатія, спадкові форми ДКМП, інсулінозалежний цукровий діабет, термінальні стадії ниркової та печінкової недостатності, бронхіальна астма або хронічне обструктив-

не захворювання легень III–IV стадії, онкологічні та інфекційні захворювання. Пацієнтам із ХСН проводили стандартну терапію згідно з чинними рекомендаціями [3, 21].

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України [3, 6]. Пацієнтів залучали в дослідження у фазі клінічної компенсації, тобто в еуволемічному стані.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне фізикальне обстеження, ЕКГ, стандартне ехокардіографічне дослідження, рутинні лабораторні аналізи, визначення швидкості клубочкової фільтрації за формулою EPI [23], оцінку якості життя за допомогою опитувальника The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), оцінювання рівня побутової фізичної активності за допомогою анкети Університету Дюка [2, 5], психологічного статусу за шкалою депресії Бека [1] та втомлюваності після фізичних навантажень за шкалою DEFS (Dutch Exertion Fatigue Scale) [24]. Вазодилатаційну функцію ендотелію (потокозалежну вазодилатацію – ПЗВД) оцінювали ультразвукографічним методом за допомогою проби з реактивною гіперемією [4]. Критерієм розподілу пацієнтів за групами була втрата маси тіла $\geq 6\%$ від загальної маси за останні 6 місяців згідно з Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування ХСН [21]. Відомості щодо динаміки маси тіла за зазначений період отримували з анамнестичних даних та даних медичної документації пацієнтів.

Статистичне опрацювання інформації здійснювали за допомогою програм Microsoft Excel, SPSS (версія 23.0). Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова. Оскільки розподіл внутрішньогрупових кількісних показників, як правило, відрізнявся від нормального, для описання використовували медіану та інтерквартильний розмах (нижній та верхній квартилі). Для опису якісних ознак розраховували абсолютні та відносні частоти (n, %). Гіпотезу щодо статистичної значущості різниці значень кількісних показників у групах перевіряли за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні, для якісних – за допомогою критерію χ^2 Пірсона з побудовою таблиць спряження. Для визначення ступеня статистичного зв'язку між двома змінними використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Таблиця 1

Вік, клінічна характеристика та структура фармакотерапії в пацієнтів із ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців

Показник	Втрата МТ \geq 6 % (n=47)	Втрата МТ < 6 % (n=53)
Вік, роки	63 (56; 69)	57 (51,5; 67,5)*
Чоловіки	40 (85,1 %)	42 (79,2 %)
ІХС	41 (87,2 %)	44 (83,0 %)
ІХС у поєднанні з ГХ	40 (85,1 %)	41 (77,4 %)
ГХ	41 (87,2 %)	42 (79,2 %)
Гіпертензивне серце	21 (44,7 %)	30 (56,6 %)
ДКМП	6 (12,8 %)	8 (15,1 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі	23 (48,9 %)	18 (34,0 %)
Реваскуляризаційні процедури	9 (19,1 %)	8 (15,1 %)
Фібриляція передсердь	25 (53,2 %)	32 (60,4 %)
II ФК за NYHA	6 (12,8 %)	34 (64,2%)**
III–IV ФК за NYHA	41 (87,2 %)	19 (35,8%)**
Цукровий діабет	14 (29,8 %)	11(20,8 %)
Бета-адреноблокатори	33 (70,2 %)	42 (79,2 %)
ІАПФ/сартани	27 (57,4 %)	29 (54,7 %)
АМР	30 (63,8 %)	35 (66,0 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана (нижній та верхній кuartили). Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів із втратою МТ \geq 6 %: * p=0,044; ** p=0,001. МТ – маса тіла; ІХС – ішемічна хвороба серця; ГХ – гіпертонічна хвороба; ЦД – цукровий діабет; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

РЕЗУЛЬТАТИ

У групу пацієнтів із втратою маси тіла \geq 6 % за останні 6 міс увійшло 47 осіб (47,0 %), решту (53,0 %) становили пацієнти без зазначеної ознаки. Пацієнти із втратою маси тіла \geq 6 % виявилися статистично значуще старшими, однак обидві групи не мали статистично значущих відмінностей за співвідношенням статей, етіологічним чинником серцевої недостатності, наявністю гіпертонічної хвороби, фібриляції передсердь, цукрового діабету, частотою перенесеного інфаркту міокарда та реваскуляризаційних процедур в анамнезі. Водночас група пацієнтів із втратою маси тіла \geq 6 % за останні 6 місяців характеризувалася статистично значуще більшою часткою осіб з III–IV ФК за NYHA. Пацієнти не відрізнялися за структурою призначеного лікування (табл. 1), а саме за частотою прийому β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіо-

тензинперетворювального ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II, а також антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

Пацієнти обох груп не мали статистично значущих відмінностей за такими гемодинамічними показниками, як частота скорочень серця (ЧСС), систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск. Також не виявлено статистично значущих відмінностей за більшістю показників структурно-функціонального стану серця, однак у групі пацієнтів з кахектичним процесом виявилися більшими розмір правого шлуночка, рівень систолічного тиску в легеневій артерії; показник TAPSE (систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця), який опосередковано вказує на порушення систолічної функції правого шлуночка, у цій групі був статистично значуще нижчим. Водночас пацієнти із втратою маси тіла \geq 6 % мали статистично значуще гіршу потокозалежну вазодилататорну відповідь (табл. 2).

Таблиця 2

Показники гемодинаміки, структурно-функціонального стану серця та потокозалежна вазодилататорна відповідь у пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців, медіана (нижній квартиль; верхній квартиль)

Показник	Втрата МТ ≥ 6 % (n=47)	Втрата МТ < 6 % (n=53)
ЧСС за 1 хв	78 (70; 92)	80 (72; 90)
САТ, мм рт. ст.	115 (105; 120)	115 (107,5; 120)
ДАТ, мм рт. ст.	70 (70; 80)	80 (70; 80)
ЛП, см	4,7 (4,3; 5,2)	4,8 (4,55; 5,05)
Об'єм ЛП, мл	122 (110; 139)	130 (100; 165)
ІКДО ЛШ, мл/м ²	107,3 (87,9; 133,1)	108,6 (80,0; 135,7)
ІКСО ЛШ, мл/м ²	74,6 (63,9; 95,9)	85,8 (58,5; 107,1)
ФВ ЛШ, %	27,5 (22,5; 33,0)	27,5 (21,5; 31,8)
ІММЛШ, г/м ²	139,0 (117,0; 159,5)	143,5 (123,0; 172,5)
ПП, см	5,15 (4,65; 5,6)	5,0 (4,35; 5,4)
ПШ, см	4,33 (3,61; 4,89)	3,95 (3,33; 4,40)*
Стінка ПШ, см	0,63 (0,55; 0,70)	0,57 (0,40; 0,65)
TAPSE, мм	11,5 (9,1; 15,4)	14 (12; 20,5)*
СТЛА, мм рт. ст.	60 (49; 65)	50 (45; 60)**
ПЗВД, %	5,71 (3,7; 7,4)	7,14 (5,48; 9,38)**

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів із втратою МТ ≥ 6 %: * p<0,05; ** p<0,01. ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; ІКДО ЛШ – індекс кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка; ІКСО ЛШ – індекс кінцевосistolічного об'єму лівого шлуночка; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

Групи не відрізнялися за основними показниками загального аналізу крові (крім рівня гемоглобіну, який виявився статистично значуще меншим у пацієнтів із втратою маси тіла ≥ 6 %), біохімічного аналізу крові, а також швидкості клубочкової фільтрації, розрахованої за формулою ЕРІ. Водночас

Таблиця 3

Лабораторні показники у пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців, медіана (нижній квартиль; верхній квартиль)

Показник	Втрата МТ ≥ 6 % (n=47)	Втрата МТ < 6 % (n=53)
Гемоглобін, г/л	141 (125; 153)	144 (136; 160)*
Лімфоцити, %	27,8 (19,0; 33,7)	27,8 (22,9; 33,3)
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,85 (1,50; 2,33)	2,0 (1,50; 2,65)
Калій, ммоль/л	4,5 (4,3; 4,9)	4,5 (4,3; 4,63)
Натрій, ммоль/л	143 (140; 144)	143 (141; 145)
Сечова кислота, мкмоль/л	485 (399; 588)	470 (396; 532)
Білірубін, мкмоль/л	20 (14; 28)	17 (14; 23)
Креатинін, мкмоль/л	107 (84; 134)	103 (92; 117)
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	63 (47; 77)	60 (54; 79)
Холестерин, ммоль/л	3,8 (3,4; 4,5)	4,5 (3,6; 5,2)*
Тригліцериди, ммоль/л	0,97 (0,63; 1,26)	1,25 (0,83; 1,55)*
Альбумін, г/л	36 (35; 39)	38 (35; 41)
С-РП, мг/мл	6,15 (6,0; 9,23)	2,0 (2,0; 3,5)**

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів із втратою МТ ≥ 6 %: * p<0,05; ** p=0,002. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

пацієнти із втратою маси тіла ≥ 6 % мали статистично значуще вищі рівні С-реактивного протеїну (С-РП). Різниця рівня білірубину наближалася до статистично значущої з тенденцією збільшення у пацієнтів із втратою маси тіла ≥ 6 %. Рівні холестерину та тригліцеридів були нижчими в групі пацієнтів із втратою маси тіла ≥ 6 % (табл. 3).

Пацієнти із втратою маси тіла ≥ 6 % мали гіршу якість життя за Міннесотською анкетною, нижчий індекс фізичної активності та розрахункове максимальне споживання кисню, більшу кіль-

Таблиця 4

Показники стандартизованого анкетування в пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців, медіана (нижній квартиль; верхній квартиль)

Показник	Втрата МТ $\geq 6\%$ (n=47)	Втрата МТ $< 6\%$ (n=53)	p
Сума балів якості життя за анкету MLHFQ	60 (46; 64)	41 (30; 54)	0,001
Індекс фізичної активності Дюка	13,45 (7,2; 24,95)	24,95 (14,83; 34,7)	0,001
Розрахункове максимальне споживання кисню, мл/хв	15,38 (12,7; 20,33)	20,33 (15,98; 24,52)	0,001
Сума балів за шкалою депресії Бека	5 (2; 8)	2 (1; 4,5)	0,005
Сума балів за шкалою DEFS	19 (12; 27)	12 (8; 20)	0,002

MLHFQ – The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; DEFS – Dutch Exertion Fatigue Scale.

кість балів за шкалою депресії Бека та за шкалою втомлюваності пацієнтів від фізичних навантажень DEFS (табл. 4).

Кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців прямо корелювала зі ступенем погіршення якості життя за Міннесотською анкету, кількістю балів за шкалою втомлюваності пацієнтів від фізичного навантаження DEFS, розміром правого шлуночка, рівнями С-РП, калію крові, систолічного тиску в легеневій артерії, кількістю балів за шкалою депресії Бека, та обернено – з рівнем ПЗВД, величиною екскурсії трикуспідального кільця, рівнем натрію крові, кількістю балів за анкету університету Дюка та рівнем холестерину крові (табл. 5).

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані свідчать про наявність розбіжностей у клінічній характеристиці досліджуваних груп пацієнтів залежно від величини втрати маси тіла. Незважаючи на те, що групи хворих не відрізнялися за гемодинамічними показниками (ЧСС, САТ, ДАТ, ФВ ЛШ), у пацієнтів із втратою маси тіла $\geq 6\%$ статистично значуще частіше реєстрували III–IV ФК за NYHA, гіршу якість життя та нижчий рівень фізичної активності. Відомо, що ФК серцевої недостатності за NYHA є важливим предиктором зниження маси тіла [7]. Є дані, що вищий ФК серцевої недостатності за NYHA позитивно корелює із захворюваністю і смертністю пацієнтів з ХСН, оскільки рівень анаболічних гормонів, серцевий індекс зменшуються зі збільшенням ФК за NYHA [13, 17, 18]. Е. Jankowska та співавтори виявили зворотну залежність між класом за NYHA та рівнями таких гормонів анаболічної дії, як дегідроепіандростерон, загальний та вільний тестостерон ($p < 0,01$), зниження кожного з яких розглядається як самостійний негативний прогностичний чинник втрати маси тіла при ХСН [17]. Водночас у дослідженні J.P. Araujo [13] вияв-

Таблиця 5

Статистично значущі кореляційні зв'язки між кількістю втрачених кілограмів за останні 6 місяців та клініко-інструментальними показниками у хворих із ХСН та зниженою ФВ ЛШ

Показник	Коефіцієнт кореляції	p
Сума балів за анкету MLHFQ	0,450	0,001
Сума балів за шкалою DEFS	0,302	0,002
ПШ, см	0,269	0,009
С-РП, мг/мл	0,261	0,009
Калій, ммоль/л	0,235	0,019
СТЛА, мм рт. ст.	0,230	0,027
Сума балів за шкалою депресії Бека	0,227	0,023
ПЗВД, %	-0,345	0,001
TAPSE, мм	-0,337	0,017
Натрій, ммоль/л	-0,245	0,014
Сума балів за анкету університету Дюка	-0,240	0,016
Холестерин, ммоль/л	-0,192	0,036

MLHFQ – The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; DEFS – Dutch Exertion Fatigue Scale; ПШ – правий шлуночок; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

лено пряму залежність між прогресивною втратою маси тіла в пацієнтів із ХСН та ФК за NYHA ($p < 0,001$).

Обидві групи пацієнтів не мали статистично значущих відмінностей щодо показників структурно-функціонального стану ЛШ (ФВ ЛШ,

ІКДО ЛШ, ІКСО ЛШ). Ці результати збігаються з даними, які свідчать про те, що прогресивна втрата маси тіла при ХСН не пов'язана зі структурними змінами ЛШ, які оцінювали за допомогою ехокардіографії [15] або магнітно-резонансної томографії [16]. Водночас у нашому дослідженні виявлено різницю щодо розміру правого шлуночка, який виявився статистично значуще більшим у пацієнтів із втратою маси тіла $\geq 6\%$, та показника TAPSE, який був статистично значуще меншим у цій групі хворих. У дослідженні V. Melenovsky та співавторів [19], в якому взяли участь 408 пацієнтів, також виявлено зв'язок прогресивної втрати маси тіла з порушенням функції правого шлуночка. Причинно-наслідкові зв'язки між кахектичним процесом і порушенням функції правого шлуночка потребують окремого аналізу. Відомо, що тривала дисфункція правого шлуночка призводить до хронічного системного венозного застою, зокрема в печінці (з чим можуть бути пов'язані підвищені рівні білірубину та зниження її холестеринутворювальної здатності), а також у венах кишечника, що нерідко виступає причиною анорексії та підвищення проникності слизової оболонки останнього [22] з потраплянням ендотоксинів у системний кровоплин [20]. Зростання едетоксинемії призводить до активації системного запалення. Так, циркулюючі ендотоксини взаємодіють з CD-14 рецепторами імункомпетентних клітин, що стимулює синтез ними прозапальних цитокінів [8], які здатні чинити апоптоз тканин-мішеней (скелетні м'язи, жирова тканина, міокард). Роль прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін-6, інтерлейкін-1, у прогресуванні кахектичного процесу, є доведеною [10].

Відсутність залежності ступеня вираження втрати маси тіла від показників системної гемодинаміки (ЧСС, САТ) та маркерів дисфункції й ремоделювання ЛШ (ФВ ЛШ, ІКДО ЛШ) може свідчити на користь провідної ролі системних патофізіологічних механізмів у прогресуванні процесу втрати маси тіла.

Гірший стан ендотеліозалежної вазодилаторної відповіді в пацієнтів із втратою маси тіла $\geq 6\%$, найбільш імовірно, відображає тяжчий у цілому функціональний стан пацієнтів (ФК за NYHA). Відомо, що тяжкість клініко-функціонального стану останніх прямо корелює зі ступенем вираження активації нейрогуморальних факторів, серед яких прозапальні цитокіни, ангіотензин II, альдостерон. Кожен з останніх пригнічує функцію ендотелію при ХСН [11]. Потенційна роль ендотеліальної дисфункції в погіршенні перфузії тканин при ХСН, зокрема, скелетних м'язів, продемонстрована раніше [4].

Результати порівняльного аналізу груп підтвержені відповідними кореляційними зв'язками. Кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців пов'язана з гіршою якістю життя, розвитком депресивного стану, гіршим рівнем побутової фізичної активності, збільшеним рівнем втомлюваності від фізичних навантажень, що цілком очікувано. Водночас статистично значущі зв'язки між ступенем втрати маси тіла за останні 6 міс та розміром правого шлуночка (прямі) та магнітудою ендотеліозалежної вазодилаторної відповіді (обернені) вимагають подальшого аналізу.

ВИСНОВКИ

1. Втрата маси тіла понад 6% за останні 6 місяців спостерігалася у 47 (47,0 %) обстежених пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та не залежала від основних клінічних і гемодинамічних показників, показників функції та ремоделювання лівого шлуночка, структури попереднього лікування, основних показників загального і біохімічного аналізів крові, стану азотовидільної функції нирок.

2. Пацієнти із втратою маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців були статистично значуще старшими за віком, мали більшу частку осіб з III–IV функціональним класом за NYHA, більші розмір правого шлуночка та рівень систолічного тиску в легеневій артерії, а також менший показник систолічної екскурсії площини трикуспідального кільця. Відповідно втрата маси тіла асоціювалася з вищим рівнем С-реактивного протеїну, нижчими рівнями холестерину та тригліцеридів крові, а також з гіршим станом потокозалежної вазодилаторної відповіді.

3. Пацієнти із втратою маси тіла понад 6% за останні 6 місяців мали гіршу якість життя, нижчі фізичну активність та розрахунковий показник максимального споживання кисню, вищу суму балів за шкалою депресії Бека та більшу втомлюваність від фізичних навантажень порівняно з пацієнтами без такої ознаки.

4. Кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців прямо корелює зі ступенем погіршення якості життя, кількістю балів за шкалою втомлюваності пацієнтів від фізичних навантажень DEFS, розміром правого шлуночка, рівнями С-реактивного протеїну, калію крові та систолічного тиску в легеневій артерії, кількістю балів за шкалою депресії Бека, та обернено – з рівнем потокозалежної вазодилатації, величиною екскурсії трикуспідального кільця, рівнем натрію крові, кількістю балів за анкетною університету Дюка та рівнем холестерину крові

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проект дослідження, редагування – Л.В.; формування бази даних, статистична обробка, написання статті – К.В.; координація клінічного дослідження, аналіз бази даних – Л.П.

Література

1. Ватулин Н.Т., Калинкина Н.В., Картамышева Е.В. и др. Депрессивные расстройства и хроническая сердечная недостаточность // Укр. кардіол. журн.– 2013.– № 3.– С. 121.
2. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П. Качество жизни при сердечной недостаточности: актуальные аспекты // Серцева недостатність.– 2010.– № 2.– С. 12–16.
3. Воронков Л.Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. Л.Г. Воронкова, К.М. Амосової, А.Е. Багрія, Г.В. Дзяка.– К.: Моріон, 2012.– 52 с.
4. Воронков Л.Г., Шкурят І.А., Бесага Є.М. Ендотеліалезна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн.– 2005.– № 6.– С. 86–90.
5. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Бенделиани Н.Г. Изучение качества жизни с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы // Рос. кардіол. журн.– 2001.– № 3.– С. 58–72.
6. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.– К.: Моріон, 2007.– С. 128.
7. Al-Omari A., Hweidi I. Predictors of Cardiac Cachexia among Jordanian Chronic Heart Failure Patients // G. J. Health Science Nurs.– 2018.– Vol. 1.– P. 113.
8. Anker S., Egerer K., Volk H. et al. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure // Am. J. Cardiol.– 1997.– Vol. 79.– P. 1426–1429.
9. Anker S., Negassa A., Coats A. et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study // Lancet.– 2003.– Vol. 361 (9363).– P. 1077–1083. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12892-9.
10. Anker S., Ponikowski P., Clark A. et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure // Eur. Heart J.– 1999.– Vol. 20.– P. 683–693. doi: 10.1053/ehj.1998.1446.
11. Anker S., Volterrani M., Egerer K. et al. TNF-alpha as predictor of peak leg blood flow in chronic heart failure // Q. J. Med.– 1998.– Vol. 91.– P. 199–203.
12. Anker S., Ponikowski P., Varney S. et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure // Lancet.– 1997.– Vol. 349.– P. 1050–1053. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07015-8.
13. Araújo J., Lourenço P., Rocha-Gonçalves F. et al. Nutritional markers and prognosis in cardiac cachexia // Intern. J. Cardiology.– 2011.– Vol. 146.– P. 359–363. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.07.042.
14. Cowie M., Wood D., Coats A. et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study // Eur. Heart J.– 1999.– Vol. 20.– P. 421–428.
15. Florea V., Henein M., Rauchhaus M. et al. The cardiac component of cardiac cachexia // Am. Heart J.– 2002.– Vol. 144.– P. 45–50.
16. Florea V., Moon J., Pennell D. et al. Wasting of the left ventricle in patients with cardiac cachexia: a cardiovascular magnetic resonance study // Int. J. Cardiol.– 2004.– Vol. 97.– P. 15–20. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.05.050.
17. Jankowska E., Biel B., Majda J. et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival // Circulation.– 2006.– Vol. 114.– P. 1829–1837. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649426.
18. MacGowan G., Mann D., Kormos R. et al. Circulating interleukin-6 in severe heart failure // Amer. J. Cardiology.– 1997.– Vol. 79.– P. 1128–1131.
19. Melenovsky V., Kotrc M., Borlaug B. et al. Relationships between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2013.– Vol. 62 (18).– P. 1660–1670. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.046.
20. Niebauer J., Volk H., Kemp M. et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study // Lancet.– 1999.– Vol. 353.– P. 1838–1842. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09286-1.
21. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J.– 2016.– P. 20–29. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
22. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A. et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.– 2007.– Vol. 50 (16).– P. 1561–1569. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.016.
23. Stevens L., Coresh J., Greene T. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate // New Engl. J. Med.– 2006.– Vol. 354.– P. 2473–2483. doi:10.1056/NEJMra054415.
24. Tiesinga L., Dassen T., Halfens R. DUFFS and DEFS: development, reliability and validity of the Dutch Fatigue Scale and the Dutch Exertion Fatigue Scale // Int. J. Nurs. Stud. – 1998.– Vol. 35 (1–2).– P. 115–123.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от потери массы тела за последние 6 месяцев

Л.Г. Воронков, Е.В. Войцеховская, Л.П. Парашенюк

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

Цель работы – сравнить клинико-инструментальные параметры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от потери массы тела за последние 6 месяцев.

Материалы и методы. Обследовано 100 больных с ХСН в возрасте от 32 до 75 лет, II–IV функционального класса (ФК) по NYHA с фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$. Критерием распределения пациентов по группам была потеря массы тела $\geq 6\%$ от общей массы за последние 6 мес согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН. Сведения о динамике потери массы тела за последние 6 мес получали из анамнестических данных и данных медицинской документации пациентов. Пациентов включали в исследование в фазу клинической компенсации.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных пациентов потеря массы тела $\geq 6\%$ за последние 6 месяцев наблюдалась у 47 (47,0 %) из них. Не выявлено статистически значимой зависимости потери массы тела $\geq 6\%$ от пола, основных клинических и гемодинамических показателей, показателей функции и ремоделирования левого желудочка, структуры предыдущего лечения, основных показателей общего и биохимического анализов крови, состояния азотовыделительной функции почек. В то же время, группа пациентов с потерей массы тела $\geq 6\%$ за последние 6 мес характеризовалась статистически значимо большей долей лиц с III–IV ФК по NYHA ($p=0,001$). Пациенты с потерей массы тела $\geq 6\%$ были статистически значимо старше по возрасту ($p=0,044$), имели худшее качество жизни по MLHFQ ($p=0,001$) и ниже индекс бытовой физической активности ($p=0,001$), большее количество баллов по шкале депрессии Бека ($p=0,005$) и по анкете DEFS ($p=0,002$), большие размер правого желудочка ($p=0,024$) и уровень систолического давления в легочной артерии ($p=0,008$), выше уровень С-реактивного протеина – С-РП ($p=0,002$), хуже показатель потокозависимой вазодилатации – ПЗВД ($p=0,002$) по сравнению с пациентами без такого признака. Количество потерянных килограммов за последние 6 мес прямо коррелировало со степенью ухудшения качества жизни ($r=0,450$; $p=0,001$), количеством баллов по шкале усталости от физических нагрузок ($r=0,302$; $p=0,002$), размером правого желудочка ($r=0,269$; $p=0,009$), уровнями С-РП ($r=0,261$; $p=0,009$), калия крови ($r=0,235$; $p=0,019$) и систолического давления в легочной артерии ($r=0,230$; $p=0,027$), количеством баллов по шкале депрессии Бека ($r=0,227$; $p=0,023$), и обратно – с уровнем ПЗВД ($r=-0,345$; $p=0,001$), величиной экскурсии трикуспидального кольца ($r=-0,337$, $p=0,017$), уровнем натрия крови ($r=-0,245$; $p=0,014$), количеством баллов по анкете университета Дюка ($r=-0,240$; $p=0,016$) и уровнем холестерина крови ($r=-0,192$; $p=0,036$).

Выводы. Пациенты с ХСН и потерей массы тела $\geq 6\%$ были достоверно старше по возрасту, у них чаще регистрировали III–IV ФК по NYHA, они имели худшее качество жизни, более низкие физическую активность и расчетный показатель максимального потребления кислорода, большее количество баллов по шкале депрессии Бека и по анкете усталости от физических нагрузок, меньший уровень холестерина и триглицеридов плазмы крови, большие размер правого желудочка и уровень систолического давления в легочной артерии и меньший показатель величины экскурсии трикуспидального кольца по сравнению с пациентами без такого признака. Потеря массы тела $\geq 6\%$ ассоциирована с более высоким уровнем С-РП, а также худшим показателем ПЗВД.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, потеря массы тела, кахектический процесс.

Clinical and instrumental characteristics of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on weight loss within the previous 6 months

L.G. Voronkov, K.V. Voitsekhovska, L.P. Parascheniuk

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to compare the clinical and instrumental parameters of patients with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) depending on weight loss within the previous 6 months.

Materials and methods. A total of 100 patients aged 32–75 years with CHF, II–IV functional classes (FC) by NYHA with LVEF $\leq 35\%$ were examined. The criterion for the distribution of patients into groups was a weight loss $\geq 6\%$ of the total weight over the past 6 months in accordance with the European guidelines for the diagnosis and treatment of CHF. Data on body weight loss dynamics over the past 6 months were obtained from anamnestic data and medical records of patients. Patients in the state of clinical compensation were included in the study.

Results and discussion. Weight loss $\geq 6\%$ within the previous 6 months was observed in 47 (47.0 %) patients. There was no statistically significant dependence of body weight loss $\geq 6\%$ on sex, the main clinical and hemodynamic parameters, function indicators and left ventricular remodeling, the structure of the previous treatment, the basic indices of general and

biochemical blood tests, and the state of the renal nitrogen function. At the same time, the group of patients with a weight loss $\geq 6\%$ over the past 6 months was characterized by a statistically significantly higher proportion of persons who had III–IV FC by NYHA ($p=0.001$). Patients with body weight loss $\geq 6\%$ were statistically significantly older by age ($p=0.044$), had lower quality of life according to MLHFQ questionnaire ($p=0.001$) and lower index of household physical activity ($p=0.001$), higher score on the Beck Depression Inventory ($p=0.005$) and DEFS questionnaire ($p=0.002$), larger right ventricle ($p=0.024$) and systolic pulmonary pressure ($p=0.008$), higher level of C-reactive protein – C-RP ($p=0.002$), worse flow-dependent vasodilation (FDVD) ($p=0.002$) compared to patients without such a sign. The number of lost kilograms in the last 6 months directly correlated with the degree of deterioration in the quality of life ($r=0.450$; $p=0.001$), the number of points on the scale of tiredness from physical activity ($r=0.302$, $p=0.002$), the size of the right ventricle ($r=0.269$; $p=0.009$), the levels of C-RP ($r=0.261$; $p=0.009$), blood potassium ($r=0.235$; $p=0.019$) and systolic pressure in the pulmonary artery ($r=0.230$; $p=0.027$), the number of scores on the Beck Depression Inventory ($r=0.227$, $p=0.023$), and inversely related with the level of FDVD ($r=-0.345$; $p=0.001$), the magnitude of the excursion of the tricuspid ring ($r=-0.337$, $p=0.017$), the level of sodium of blood ($r=-0.245$; $p=0.014$), the number of points in Duke university questionnaire ($r=-0.240$; $p=0.016$) and blood cholesterol ($r=-0.192$; $p=0.036$).

Conclusions. Patients with CHF and body weight loss $\geq 6\%$ were statistically significantly older by age, they were more likely to register NYHA III–IV FC, they had poorer quality of life, lower physical activity, and estimated maximum oxygen consumption, higher scores by the Beck Depression Inventory and the questionnaire on fatigue from physical activity, lower levels of cholesterol and plasma triglycerides, larger right ventricle and pulmonary artery systolic pressure, and a lower TAPSE score than patients without such a sign. Body mass loss $\geq 6\%$ is associated with a higher level of C-RP, as well as worse FDVD.

Key words: chronic heart failure, body weight loss, cachectic process.

УДК 616.126-089.843:616.12-008.64-082

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.5762>

Сердечная недостаточность, требующая госпитализации, у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство по поводу клапанной патологии сердца

А.В. Жадан

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель работы – определить факторы, связанные с частотой госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН) после кардиохирургического вмешательства, у пациентов с клапанными пороками сердца.

Материалы и методы. Обследовано 235 пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство по поводу клапанной патологии сердца. За период с 2014 по 2017 год 129 пациентов не имели госпитализаций, в то время как 106 лиц находились на стационарном лечении от 1 до 10 раз, в среднем $2,78 \pm 1,95$. Из 106 больных, проходивших стационарное лечение, в исследование включили только 16 лиц, госпитализированных по поводу декомпенсации СН. В комплекс обследования больных наряду с физикальным обследованием включали электрокардиографию, эхокардиографию.

Результаты и обсуждение. При динамическом наблюдении на протяжении 2 лет в группе без госпитализаций отмечено прогрессивное статистически значимое уменьшение размеров левого предсердия и левого желудочка, а также увеличение сократимости левого желудочка, в то время как в группе больных, перенесших госпитализацию, подобных изменений не наблюдалось. Размеры камер сердца на протяжении 2 лет оставались практически без изменений. Таким образом, можно сделать вывод о том, что более тяжелое течение СН после протезирования клапанов сердца сопровождается отсутствием обратного ремоделирования камер сердца. Выявлена связь между госпитализацией по поводу СН и наличием сахарного диабета, артериальной гипертензии и постоянной формы фибрилляции предсердий.

Выводы. На вероятность прогрессирования СН у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство по поводу клапанной патологии сердца, не влияют пол, возраст, тип поражения клапана, этиология поражения клапана, показатели эхокардиографии. Предикторами госпитализации по поводу СН в отдаленный постоперационный период являются наличие сахарного диабета, фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии. Более тяжелое течение СН после протезирования клапанов сердца сопровождается отсутствием обратного ремоделирования камер сердца.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, госпитализация, протезирование клапанов сердца.

Несмотря на своевременную кардиохирургическую коррекцию клапанных пороков сердца, у части пациентов случаются эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности (СН), приводящие к госпитализациям. Количество исследований по данной проблеме ограничено. В

ряде работ [1–3, 5] установлена четкая связь между тяжестью СН на дооперационном этапе и вероятностью повторной декомпенсации заболевания, однако не существует исследований, в которых изучалось влияние других факторов (возраст, этиология, тип поражения клапана, наличие со-

Таблиця 1

Клиническая характеристика пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство по поводу клапанной патологии сердца (n=145)

Показатель	Без госпитализаций (n=129)	Госпитализации (n=16)
Возраст, годы	61,0±12,1	64,9±10,9
Женщины	44 (34,1 %)	8 (50,0 %)
Аортальный стеноз	53 (41,1 %)	5 (31,3 %)
Аортальная недостаточность	29 (22,5 %)	4 (25,0 %)
Митральный стеноз	27 (20,9 %)	4 (25,0 %)
Митральная недостаточность	26 (20,2 %)	6 (37,5 %)
Инфаркт миокарда	6 (4,7 %)	1 (6,3 %)
Инсульт	4 (3,1 %)	1 (6,3 %)
Сахарный диабет	4 (3,1 %)	4 (25,0 %)
Ревматизм	35 (27,1 %)	5 (31,3 %)
Инфекционный эндокардит	19 (14,7 %)	2 (12,5 %)
Двухстворчатый клапан	15 (11,6 %)	2 (12,5 %)
Дегенеративные изменения митрального клапана	44 (34,1 %)	4 (25,0 %)
Легочная гипертензия	10 (7,8 %)	6 (37,5 %)
Артериальная гипертензия	33 (25,6 %)	12 (75,0 %)
Фибрилляция предсердий	40 (31,0 %)	11 (68,8 %)
Функциональный класс по NYHA	2,78±0,72	2,76±0,59

Категорийные показатели приведены как количество случаев и доля, количественные – в виде $M \pm \sigma$.

путствующей патологии и т. д.) на частоту повторных госпитализаций.

Цель работы – определить факторы, связанные с частотой госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности после кардиохирургического вмешательства у пациентов с клапанными пороками сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 235 пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство по поводу клапанной патологии сердца. За период с 2014 по 2017 г. 129 пациентов не имели госпитализаций (85 мужчин и 44 женщины, средний возраст больных – (61,0±12,1) года), в то время как 106 пациентов находились на стационарном лечении от 1 до 10 раз, в среднем 2,78±1,95 (8 мужчин и 8 женщин, средний возраст больных – (64,9±10,9) года). Из 106 больных, проходивших стационарное лечение, в исследование включили только 16 лиц, госпита-

лизованных по поводу декомпенсации СН; остальные 90 пациентов находились на стационарном лечении по другим причинам и были исключены из дальнейшего анализа.

Всем больным, кроме физикального обследования, выполняли электрокардиографию и эхокардиографию.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 13.0. Данные представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость различий определяли при помощи критерия Стьюдента. Корреляционный анализ выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика наблюдаемых больных представлена в *табл. 1*.

За период с 2014 по 2017 год декомпенсация СН являлась причиной госпитализации в 54 случаях, которые произошли у 16 пациентов (в среднем $3,4 \pm 1,7$, от 1 до 7 госпитализаций на пациента). Распределение по количеству госпитализаций было следующим: одна госпитализация – 46 пациентов, две – 20, три – 23, четыре – 16, пять и больше – 19.

Результаты эхокардиографического исследования, проведенного до оперативного вмешательства и во время пребывания на стационарном лечении, в данной группе больных представлены в табл. 2.

Был проведен сравнительный анализ результатов эхокардиографического исследования, выполненного до оперативного вмешательства, через 6, 12 и 24 мес после вмешательства у пациентов без госпитализаций и у больных, перенесших госпитализации по поводу декомпенсации СН (табл. 3).

При сравнении эхокардиографических показателей между группами пациентов с эпизодами декомпенсации СН и без таких эпизодов исходно статистически значимых различий не выявлено. При динамическом наблюдении на протяжении 2 лет в группе без госпитализаций отмечалось прогрессивное статистически значимое уменьшение размеров левого предсердия и левого желудочка, а также увеличение сократимости левого желудочка, в то время как в группе больных, перенесших

Таблица 2

Показатели эхокардиографии до оперативного вмешательства и во время пребывания на стационарном лечении у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство по поводу клапанной патологии сердца ($M \pm \sigma$)

Показатель	До вмешательства (n=16)	Во время стационарного лечения (n=16)
ЛП, мм	$51,9 \pm 5,3$	$51,3 \pm 5,1$
КСР, мм	$41,5 \pm 4,5$	$40,2 \pm 4,3$
КДР, мм	$55,7 \pm 5,7$	$54,8 \pm 5,6$
ПП, мм	$44,0 \pm 3,4$	$44,6 \pm 3,4$
ПЖ, мм	$27,0 \pm 1,3$	$26,2 \pm 1,3$
ФВЛЖ, %	$51,0 \pm 4,8$	$52,2 \pm 4,9$
ММЛЖ, г	$206,9 \pm 38,4$	$178,4 \pm 33,1$
ТМЖП, мм	$11,6 \pm 1,1$	$10,6 \pm 1,1$
ТЗСЛЖ, мм	$11,6 \pm 1,1$	$10,4 \pm 1,0$

ЛП – левое предсердие; КСР – конечносистолический размер; КДР – конечнодиастолический размер; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка.

Таблица 3

Показатели эхокардиографии до оперативного вмешательства, через 6, 12 и 24 мес после вмешательства у пациентов без госпитализаций и у пациентов, перенесших госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности ($M \pm \sigma$)

Показатель	До операции		Через 6 мес		Через 1 год		Через 2 года	
	Без госпитализации	Госпитализация	Без госпитализации	Госпитализация	Без госпитализации	Госпитализация	Без госпитализации	Госпитализация
ЛП, мм	$50,3 \pm 4,6$	$51,9 \pm 5,2$	$45,8 \pm 4,4$	$52,9 \pm 5,5$	$45,5 \pm 4,4$	$53,2 \pm 5,6$	$44,4 \pm 4,3^*$	$54,0 \pm 5,8$
КСР, мм	$39,4 \pm 4,4$	$41,5 \pm 4,5$	$35,7 \pm 3,9$	$41,8 \pm 4,5$	$34,8 \pm 3,8$	$42,3 \pm 4,6$	$33,2 \pm 3,7^*$	$42,5 \pm 4,6$
КДР, мм	$55,7 \pm 6,1$	$55,7 \pm 6,2$	$50,7 \pm 5,8$	$55,4 \pm 6,1$	$50,2 \pm 5,8$	$55,9 \pm 6,2$	$47,6 \pm 5,1^*$	$56,1 \pm 6,1$
ПП, мм	$40,8 \pm 3,4$	$44,0 \pm 3,6$	$38,3 \pm 3,2$	$44,4 \pm 3,5$	$37,1 \pm 3,2$	$44,9 \pm 3,7$	$36,9 \pm 3,0$	$45,9 \pm 4,1$
ПЖ, мм	$25,1 \pm 1,3$	$27,0 \pm 1,4$	$23,6 \pm 1,2$	$27,2 \pm 1,4$	$23,5 \pm 1,3$	$27,8 \pm 1,4$	$22,8 \pm 1,2$	$28,3 \pm 1,5$
ФВЛЖ, %	$53,0 \pm 5,2$	$51,0 \pm 5,3$	$56,0 \pm 5,5$	$50,7 \pm 5,2$	$57,8 \pm 5,4$	$50,0 \pm 5,1$	$61,5 \pm 5,7^*$	$49,1 \pm 5,2$
ММЛЖ, г	$192,2 \pm 34,5$	$206,9 \pm 38,5$	$179,2 \pm 32,1$	$197,9 \pm 37,5$	$173,7 \pm 32,4$	$182,1 \pm 33,3$	$166,3 \pm 31,6$	$171,3 \pm 32,6$
ТМЖП, мм	$12,0 \pm 1,1$	$11,6 \pm 1,1$	$11,8 \pm 1,1$	$11,4 \pm 1,1$	$11,5 \pm 1,1$	$11,0 \pm 1,1$	$10,6 \pm 1,0$	$10,7 \pm 1,0$
ТЗСЛЖ, мм	$12,0 \pm 1,1$	$11,6 \pm 1,1$	$11,4 \pm 1,1$	$11,4 \pm 1,1$	$11,3 \pm 1,1$	$11,0 \pm 1,1$	$10,3 \pm 1,1$	$10,7 \pm 1,1$

* – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми до операции ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Результаты корреляционного анализа факторов, ассоциированных с декомпенсацией сердечной недостаточности

Показатель	χ^2	Уровень значимости	Минимальное значение ожидаемого явления
Пол	1,359	$p > 0,05$	5,88
Возраст старше 70 лет	0,311	$p > 0,05$	4,08
Аортальный стеноз	0,574	$p > 0,05$	6,40
Аортальная недостаточность	0,051	$p > 0,05$	3,64
Митральный стеноз	0,140	$p > 0,05$	3,42
Митральная недостаточность	2,490	$p > 0,05$	3,53
Недостаточность трехстворчатого клапана	0,202	$p > 0,05$	0,66
Инфаркт миокарда	0,079	$p > 0,05$	0,77
Инсульт	0,424	$p > 0,05$	0,55
Сахарный диабет	13,096	$p < 0,01$	0,88
Ревматизм	0,121	$p > 0,05$	4,41
Инфекционный эндокардит	0,057	$p > 0,05$	2,32
Двухстворчатый клапан	0,664	$p > 0,05$	1,99
Дегенеративные изменения митрального клапана	0,533	$p > 0,05$	5,30
Легочная гипертензия	2,784	$p > 0,05$	3,49
Артериальная гипертензия	16,242	$p < 0,01$	4,97
Фибрилляция предсердий	8,893	$p < 0,01$	5,63

госпитализации, подобных изменений не наблюдалось. Размеры камер сердца на протяжении 2 лет оставались практически неизменными. Таким образом, можно сделать вывод о том, что более тяжелое течение СН, которое расценивалось как появление эпизодов декомпенсации, требующих стационарного лечения, после протезирования клапанов сердца сопровождается отсутствием обратного ремоделирования камер сердца.

В последние годы опубликованы результаты нескольких работ, в которых также изучалась проблема прогрессирования СН у пациентов, оперированных по поводу пороков сердца. В 2014 г. опубликовано исследование [6], посвященное оценке частоты госпитализаций по поводу СН у пациентов, подвергшихся хирургической коррекции по поводу патологии митрального клапана. Частота госпитализаций в этом исследовании составила 78 % на протяжении 5-летнего периода наблюдения. При этом трое-

кратное увеличение частоты манифестации СН отмечено у пациентов с выраженной СН в периоперационный период. Однако исследователи не ставили перед собой задачи выявления факторов, способствующих прогрессированию СН в послеоперационный период. Соответственно при анализе этой когорты пациентов не учитывалось наличие сопутствующей патологии и многих других показателей.

С. McNeely и соавторы провели анализ частоты госпитализаций после протезирования аортального клапана [4]. Госпитализации по поводу СН составили около 20 % от общего количества госпитализаций. При этом также отмечена связь с наличием СН в периоперационный период. Так, частота госпитализаций по поводу СН у пациентов с периоперационной СН в первый год наблюдения составила 13,9 %. При отсутствии периоперационной СН этот показатель был равен 4,4 %.

Учитывая отсутствие подобных исследований, мы провели анализ факторов, ассоциированных с декомпенсацией СН. Оценивали такие параметры, как пол, возраст, этиология и тип поражения клапана, наличие сопутствующей патологии. Результаты корреляционного анализа представлены в *табл. 4*.

На вероятность госпитализаций по поводу СН у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, не оказывали влияния такие факторы, как пол, пожилой возраст, тип поражения клапана, наличие инфаркта, инсульта и легочной гипертензии в анамнезе, этиология поражения клапана. Предиктором госпитализации по поводу СН являются наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии и постоянной формы фибрилляции предсердий.

Конфликта интересов нет.

Литература

1. Calleja A.M., Dommaraju S., Gaddam R. et al. Cardiac risk in patients aged >75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery // *Am. J. Cardiol.*– 2010.– Vol. 105.– P. 1159–1163. doi.org/10.3410/f.3131957.2816055.
2. Elder D.H., Wei L., Szejkowski B.R. et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 58.– P. 2084–2091. doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.108.
3. Lancellotti P., Gerard P.L., Pierard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26.– P. 1528–1532. doi.org/10.1093/eurheartj/ehi189.
4. McNeely C., Telila T., Markwell S. et al. Hospital Readmission after Aortic Valve Replacement: Impact of Preoperative Heart Failure // *J. Heart Valve Dis.*– 2016.– Vol. 25 (4).– P. 430–436.
5. Tashiro T., Pislaru S.V., Blustin J.M. et al. Perioperative risk of major non-cardiac surgery in patients with severe aortic stenosis: a reappraisal in contemporary practice // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35.– P. 2372–2381. doi.org/10.1093/eurheartj/ehu044.
6. Vassileva C.M., Ghazanfari N., Spertus J. et al. Heart Failure Readmission After Mitral Valve Repair and Replacement: Five-Year Follow-Up in the Medicare Population // *Ann. Thorac. Surg.*– 2014.– Vol. 98.– P. 1544–1550. doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.07.040.

Серцева недостатність, що потребує госпіталізації, в пацієнтів, які перенесли кардіохірургічне втручання з приводу клапанної патології серця

А.В. Жадан

Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета роботи – визначити фактори, пов'язані з частотою госпіталізацій з приводу декомпенсації серцевої недостатності (СН) після кардіохірургічного втручання в пацієнтів із клапанними вадами серця.

Матеріали і методи. Обстежено 235 пацієнтів, які перенесли кардіохірургічне втручання з приводу клапанної патології серця. За період з 2014 до 2017 року 129 пацієнтів не мали госпіталізацій, у той час як 106 осіб перебували на стаціонарному лікуванні від 1 до 10 разів, у середньому $2,78 \pm 1,95$. Зі 106 хворих, які проходили стаціонарне лікування, в дослідження залучили тільки 16 осіб, госпіталізованих з приводу декомпенсації СН. Усім хворим, крім фізикального обстеження, проводили електрокардіографію та ехокардіографію.

Результати та обговорення. При динамічному спостереженні протягом 2 років у групі без госпіталізацій реєстрували прогресивне статистично значуще зменшення розмірів лівого передсердя і лівого шлуночка, а також збільшення скоротливості лівого шлуночка, в той час як у групі хворих, що перенесли госпіталізацію, подібних змін не спостерігалося. Розміри камер серця протягом 2 років залишалися практично незмінними. Таким чином, можна зробити висновок про те, що тяжчий перебіг СН після протезування клапанів серця супроводжується відсутністю зворотного ремоделювання камер серця. Виявлено зв'язок між госпіталізацією з приводу СН та наявністю цукрового діабету, артеріальної гіпертензії і постійної форми фібрилляції предсердь.

ВЫВОДЫ

1. На вероятность прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство по поводу клапанной патологии сердца, не влияют пол, возраст, тип поражения клапана, этиология поражения клапана, показатели эхокардиографии.

2. Предикторами госпитализации по поводу сердечной недостаточности в отдаленный постоперационный период являются наличие сахарного диабета, фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии.

3. Более тяжелое течение сердечной недостаточности после протезирования клапанов сердца сопровождается отсутствием обратного ремоделирования камер сердца.

Висновки. На ймовірність прогресування СН у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічне втручання з приводу клапанної патології серця, не впливають стать, вік, тип ураження клапана, етіологія ураження клапана, показники ехокардіографії. Предикторами госпіталізації з приводу СН у віддалений післяопераційний період є наявність цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та постійної форми фібриляції передсердь. Тяжкий перебіг СН після протезування клапанів серця супроводжується відсутністю зворотного ремоделювання камер серця.

Ключові слова: серцева недостатність, госпіталізація, протезування клапанів серця.

Heart failure requiring hospitalization in patients after cardiac surgery for valvular heart disease

A.V. Zhadan

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

The aim – to determine the factors associated with the frequency of hospitalizations for decompensation of heart failure (HF) after cardiac surgery in patients with valvular heart disease.

Materials and methods. 235 patients who underwent cardiac surgery for valvular heart disease were examined. During the period from 2014 to 2017, a part of patients (129 people) had no hospitalizations, while 106 people were on inpatient treatment from 1 to 10 times, on average 2.78 ± 1.95 . The complex of examination of patients along with physical examination included electrocardiography, echocardiography.

Results and discussion. During dynamic observation for 2 years in the group of patients without hospitalization, a progressive statistically significant decrease in the size of the left atrium (LA) and left ventricle (LV) as well as an increase in LV contractility were noted, while in the group of patients after hospitalization such changes were not observed. The dimensions of the chambers of the heart remained practically unchanged for 2 years. Thus, it can be concluded that the more severe course of heart failure after prosthetics of heart valves is accompanied by the absence of reverse remodeling of the heart chambers. Predictors of hospitalizations for HF are the presence of diabetes mellitus, hypertension and permanent form of atrial fibrillation.

Conclusions. The probability of progression of heart failure in patients after cardiosurgical intervention for valvular heart pathology is not affected by sex, age, type of lesion of the valve, etiology of valve damage, indicators of echocardiography. Predictors of hospitalizations for heart failure in the long-term postoperative period are the presence of diabetes, AF, and AH. The more severe course of heart failure after prosthetics of heart valves is accompanied by the absence of reverse remodeling of the heart chambers.

Key words: heart failure, hospitalization, prosthetics of heart valves.

УДК 616.12-78.072

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.6375>

Сонификация сердечных аритмий в музыке Бетховена, или «The heartfelt music of Ludwig van Beethoven»-2

В.И. Березуцкий¹, М.С. Березуцкая²¹ ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр² Днепропетровская академия музыки имени М. Глинки, Днепр

Статья посвящена проверке гипотезы исследователей S. Vaisrub, 1980; B. Lüderitz 1995; T.O. Cheng, 1997; Z.D. Goldberger и соавт., 2014, которым сходство ритмической фигурации фрагмента фортепианной сонаты Людвиг ван Бетховена op. 81a «Les adieux» с аускультативной и электрокардиографической картиной желудочковой экстрасистолии дало основание предположить, что композитор выразил в музыке нарушение ритма собственного сердца. Гипотеза весьма актуальна, поскольку сонификация (озвучивание) биологических сигналов имеет давнюю историю и активно развивается как в музыке, так и в медицине. Анализ многочисленных музыковедческих исследований показал, что разнообразные ритмические фигурации, сходные с электрокардиографическими признаками всех известных нарушений ритма сердца, встречаются во многих произведениях Бетховена на протяжении 1799–1826 гг. Установлено, что каждый из выявленных музыкальных эквивалентов сердечных аритмий является определенным средством музыкальной выразительности (музыкального языка), значение и происхождение которого известно. Патографический анализ показал отсутствие хронологической связи «аритмической» музыки с возникновением и прогрессированием заболеваний композитора. Не удалось обнаружить и каких-либо указаний на наличие патологии сердца у Бетховена. Такие результаты позволяют связывать музыку Бетховена с его сердцем только в переносном смысле.

Ключевые слова: Бетховен, нарушения сердечного ритма, музификация.

Секреты создания гениальных произведений искусства не дают покоя ученым. Возможность создания шедевра обыкновенным физически и психически здоровым человеком приверженцам теории «безумного гения» представляется маловероятной. Такая позиция порождает попытки объяснить успех создателя влиянием психоактивных веществ или различных заболеваний [24]. В полной мере все это имеет отношение к творчеству композиторов, и примеров тому множество, ряд гипотез до сих пор дискутируется. Исследователи не исключают, что гениальность Вольфганга Моцарта объясняется синдромом Ля Туретта [26], что Гектор Берлиоз написал «Фантастическую симфонию» под воздействием опиума [60], что «Болеро» Мориса Равеля – это

«музыкальные персеверации на фоне дегенерации коры головного мозга» [13], а Модест Мусоргский большую часть своих произведений написал в состоянии алкогольного делирия [32]. Не является исключением и Людвиг ван Бетховен, музыка которого настолько сильно поражала современников композитора своей необычностью и совершенством, что ее не раз называли «нечеловеческой», «божественной», «гениальной» и даже «дьявольской». Не раз гениальность музыки композитора связывали с его глухотой, одним из первых такую гипотезу выдвинул композитор Рихард Вагнер [6]. «Питательной средой для божественной музыки Бетховена» был назван даже сифилис (которым, как теперь известно, композитор никогда не болел) [17]. Усмотрена связь формирования позднего

стиля композитора с перенесенным психотическим заболеванием (которого, вероятнее всего, тоже не было) [8].

Поводом для данного исследования послужила статья трех американских исследователей, опубликованная в 2014 г. в журнале «Perspectives in biology and medicine» под заголовком «The Heartfelt Music of Ludwig van Beethoven» [19]. Исследователи проанализировали с позиций аритмологии три произведения Людвига ван Бетховена (струнный квартет № 13 си-бемоль мажор op. 130, соната для фортепиано ми-бемоль мажор op. 81a «Les adieux», соната № 12 ля-бемоль мажор op. 110) и обнаружили сильное сходство между ритмическим рисунком музыкальных произведений и типичными проявлениями желудочковой экстрасистолии (аускультативными и электрокардиографическими). Это позволило авторам сделать вывод о том, что ритмические особенности данных композиций были взяты Бетховеном из собственных ощущений, что косвенно свидетельствует о том, что Бетховен страдал нарушениями сердечного ритма. Статья вызвала широчайший резонанс в интернет-прессе и была воспринята как очередная попытка ретроспективной диагностики заболевания композитора по его произведениям. Научных публикаций, которые бы развивали или опровергали открытую для диалога Z.D. Goldberger и соавторами тему, с момента выхода их статьи не последовало. Однако детальный анализ статьи и предварительная оценка валидности гипотезы не оставляют сомнений в серьезной научной значимости затронутой темы.

Первое, что обращает на себя внимание: высокий статус журнала и специализация исследователей: журнал «Perspectives in biology and medicine» входит в состав издательства Johns Hopkins University Press с 1957 г., индексируется во множестве наукометрических баз (включая Scopus, Web of Science, PubMed, Medline), и публикуемые в нем статьи проходят двойное слепое рецензирование. Уровень квалификации авторов статьи соответствует решаемой ими задаче. Z.D. Goldberger – кардиолог, директор лаборатории холтеровского мониторирования ЭКГ кардиологического центра «Harborview» в Сиэтле, доцент кафедры кардиологии Вашингтонского университета. S.M. Whiting – музыковед, профессор Мичиганского университета. J.D. Howell – профессор кафедры внутренней медицины Мичиганского университета, специалист по истории медицины.

Второе: музыкальные эквиваленты физиологических проявлений человеческого организма в произведениях классических композиторов не являются редкостью. Более того, они послужили основой для целого направления *biomusic*

composition. Французский композитор Марен Маре (1656–1728) написал яркую пьесу «Allemande L'Asthmatique» («Аллеманда астматика», аллеманда – один из наиболее популярных танцев эпохи Барокко, обязательная часть танцевальной сюиты), в которой музыкальными средствами изобразил хрипы и затрудненное дыхание при приступе бронхиальной астмы). Жалобный тон *viola da gamba* (старинный струнный инструмент, прообраз современной виолончели, для которого Маре написал большинство своих произведений) в сочетании с достигаемым техникой исполнения эффектом «хриплости», а также высокий и непрерывно нарастающий темп блестяще имитируют аускультативную картину бронхоспазма [43]. Всемирно известный итальянский композитор Джоаккино Россини (1792–1868) не менее удачно иллюстрировал звуковую картину приступа удушья в фортепианной пьесе «Étude Asthmatique» («Астматический этюд»): мелодия, чередующая фрагменты в темпе *allegro* (быстро) и *largo* (медленно), развивается с непрерывным нарастанием продолжительности эпизодов с ускорением темпа, за счет чего имитирует аускультативные проявления прогрессирующего удушья и создает ощущение неотвратимой трагической развязки. «Étude Asthmatique» наряду с другими не менее интересными пьесами вошел в сборник, названный Россини «Péchés de Vieillesse» («Грехи моей старости»): велика вероятность того, что композитор выразил в музыке свои собственные ощущения [43]. Если создатель методики перкуссии Леопольд Ауэнбруггер (1722–1809) считается основателем и пионером сонификации в пульмонологии, то Марен Маре и Джоаккино Россини могут считаться пионерами музификации в пульмонологии. Метод преобразования незвуковых сигналов (в данном случае биологических) в звуковые получил название «сонификация», а преобразование биологических сигналов в музыку стало называться «музификацией» [46]. Музификация нашла не только эстетическое применение (в качестве метода создания музыкальных композиций), но и научное – в качестве нейрофизиологического метода исследования головного мозга [40].

Музыкальные эквиваленты работы сердца в различных физиологических условиях (физическая нагрузка, эмоциональный подъем) довольно часто используются композиторами для реализации определенного эмоционального содержания произведения. В финале первой части комической оперы Вольфганга Амадея Моцарта «Так поступают все женщины, или Школа влюбленных» звучит исполняемая в унисон несколькими скрипками синкопированная мелодия с нерегулярным ритмом, имитирующая сердечную аритмию и вызыва-

ющая предчувствие остановки сердца. Не менее яркий пример – в третьем акте драмы Рихарда Вагнера «Тристан и Изольда» биение сердца смертельно раненного Тристана проиллюстрировано сходным образом, а в партитуре имеется инструкция играть *diminuendo*: с нарастающим замедлением и постепенно увеличивающимися по продолжительности паузами, символизирующими угасающее дыхание и прерывающееся ослабленное нерегулярное сердцебиение умирающего героя [25]. Французский композитор Гектор Берлиоз в «Symphonie fantastique» ор. 14 имитирует нерегулярное сердцебиение главного героя (находящегося, в соответствии с программой симфонии, под токсическим воздействием опиума) [60]. Музыкальные иллюстрации как физиологических, так и патологических ритмов сердца встречаются в произведениях Й.С. Баха, Р. Вагнера, Ф. Шуберта, Ф. Листа, Ф. Шопена, Э. Грига, П.И. Чайковского, М.И. Глинки. Почему бы им не быть в музыке Бетховена? До сих пор дискутируется гипотеза о том, что австрийский композитор Густав Малер (который страдал ревматическим пороком сердца) в первых тактах своей Симфонии № 9 имитировал (читай: музифицировал) звуковую картину аритмии своего собственного сердца [7, с. 317]. Людвиг ван Бетховен вполне мог музифицировать свою аритмию (конечно, если она у него вообще была).

Третье: еще более реалистичной представляется гипотеза Z.D. Goldberger и соавторов в свете многочисленных заболеваний Людвиг ван Бетховена, которые вполне могли сопровождаться нарушениями сердечного ритма.

Четвертое: потеря слуха Бетховена, начавшаяся в 1898 г., признанная самим композитором в «Heiligenstädter Testament» (Хейлигенштадтское завещание) в 1802 г., а к 1816 г. ставшая полной, сделала возможным дальнейшее творчество композитора только за счет его внутреннего музыкального слуха. Глухота действительно могла заставить его сконцентрироваться на собственных ощущениях – в том числе и на ритмах своего сердца. Постоянное общение с множеством врачей в поисках причины потери слуха и в попытках его восстановления вполне могло обогатить композитора медицинскими знаниями о функциях своего организма.

Таким образом, предварительный анализ гипотезы Z.D. Goldberger и соавторов показывает, что она заслуживает более детального изучения. Ученые сконцентрировали свое исследование на «аритмологическом» анализе произведений Людвиг ван Бетховена и методологически грамотно реализовали свою задумку. Намеренно стимулируя научную дискуссию, авторы оставили за рамками исследования многие аспекты создания Бетховеном композиций с нерегулярной ритмиче-

ской структурой. Они не исключают того, что выявленное сходство ритмической структуры отдельных музыкальных произведений Людвиг ван Бетховена с ЭКГ-картиной при различных нарушениях ритма могло быть случайным, обусловленным использованием композитором особых средств музыкального выражения для реализации своего творческого замысла. Использовалась ли композитором подобная аритмическая структура в ранее написанных произведениях – то есть задолго до появления у композитора предполагаемого нарушения сердечного ритма? Каковы были творческие задумки композитора при написании «аритмической» музыки? Не использовались ли подобные аритмические структуры другими композиторами (до Бетховена)? В конце концов: была ли вообще аритмия у Бетховена? Ответы на эти вопросы помогли бы не только пролить дополнительный свет на секреты творческих методов Людвиг ван Бетховена, но и составить более полное представление о личности великого композитора.

Изучение обстоятельств жизни и смерти великих композиторов позволяет помочь решить многие важные научные проблемы, стоящие перед самыми разными учеными: врачами всех специальностей, историками, музыковедами, психологами, педагогами, культурологами, социологами, философами. Ценность данных междисциплинарных исследований подробно проанализирована известным хорватским музыкальным терапевтом, специализирующимся на ретроспективной диагностике болезней известных композиторов, Дарко Брейтенфельд в работе «Diseases and Destinies of Famous Composers. Why should one even write about composers' diseases?» [9]. В данном случае выяснение вопроса связи между ритмами музыки и ритмами сердца Людвиг ван Бетховена лежит в русле научных исследований, начатых еще Авиценной [20], продолженных в XIV–XV вв. итальянскими учеными [49], в XVIII–XIX вв. F.–N. Marquet (1682–1759) и R.T. Hyacinthe Laënnec (1781–1826). Именно этих французских ученых можно считать основоположниками и пионерами сонификации (озвучивания) в кардиологии: они первыми применили музыкальную нотацию для записи и оценки звуковых явлений работы сердечно-сосудистой системы как в норме, так и при патологии [45]. В наше время это научное направление продолжает развиваться: в 2017 г. междисциплинарная команда немецких ученых разработала и успешно апробировала полифоническую сонификацию ЭКГ для диагностики заболеваний сердца (то есть преобразовала ЭКГ в звук), повторив тем самым предполагаемый опыт Людвиг ван Бетховена и Густава Малера [28]. Таким образом, даже если гипотеза Z.D. Goldberger

и соавторов не получит подтверждения, сама идея преобразования электрической активности сердца в музыку уже реализована и нашла практическое применение.

Цель работы – выяснить характер связи между ритмической структурой музыкальных произведений Людвига ван Бетховена и обстоятельствами их создания (состояние здоровья, творческие и личностные мотивы, бытовые условия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в два этапа. На первом этапе использовали метод патографического анализа: именно он предназначен для прослеживания хронологической причинно-следственной связи между историей заболевания и всеми другими видами анамнеза: профессионального (в данном случае – творческого), семейного, бытового и др. Метод также предполагает учет исторических и социально-экономических обстоятельств. Вторым этапом предполагалось использование метода музыковедческого анализа для поиска в произведениях Людвига ван Бетховена фрагментов, которые могли бы считаться музыкальными эквивалентами сердечных аритмий. Подбор материала для патографического анализа в научной литературе был проведен при помощи поиска источников, содержащих информацию о здоровье и творчестве Людвига ван Бетховена. Поиск выполняли без ограничения временного периода в электронных репозиториях и архивах, наукометрических базах WoS и Scopus для источников на английском, французском, немецком, украинском и русском языках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Была ли сердечная аритмия у Бетховена? Получение обоснованного негативного ответа позволило бы сразу же лишить почвы гипотезу Z.D. Goldberger и соавторов. Наиболее рациональный путь получить ответ на этот вопрос – изучить предысторию проблемы, воспользовавшись ссылками авторов статьи «The Heartfelt Music of Ludwig van Beethoven». Впервые предположение о том, что Людвиг ван Бетховен отразил в Сонате op. 81a свою собственную аритмию, было высказано известным американским исследователем S. Vaisrub в статье с названием «Beethoven and Einthoven – More Than a Rhyme», опубликованной в 1980 г. в журнале Американской медицинской ассоциации (JAMA) [55]. В своей статье S. Vaisrub не привел каких-либо ссылок: вероятно, он изло-

жил гипотезу, основанную на собственных наблюдениях. Авторы всех последующих публикаций по данному вопросу ссылались исключительно на статью S. Vaisrub. Спустя 15 лет немецкий кардиолог профессор В. Lüderitz, специализирующийся на электрофизиологии сердца, в предисловии книги «History of the Disorders of Cardiac Rhythms» написал: «Людвиг ван Бетховен выразил свои нарушения сердечного ритма в музыке (piano sonata opus 81a «Les adieux») и задолго до Эйнтховена графически задокументировал проявления регулярной и нерегулярной электрической активности сердца» [33]. Об этом же факте профессор В. Lüderitz упомянул в 1997 г. в журнале «Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology» [34], а в 1998 г. – в главе монографии «Cardiac Arrhythmias, Pacing & Electrophysiology» [35]. В 1997 и 1998 г., ссылаясь на публикации S. Vaisrub и В. Lüderitz, профессор Вашингтонского университета Tsung O. Cheng публикует короткие заметки в поддержку связи между ритмической структурой Сонаты op. 81a Бетховена и экстрасистолической аритмией [11, 12]. Вот такие источники послужили отправной точкой для статьи «The Heartfelt Music of Ludwig van Beethoven».

Не удовлетворившись таким результатом, мы постарались детально ознакомиться со всеми научными работами S. Vaisrub и профессора T.O. Cheng, однако не обнаружили больше ни одной публикации, касающейся Людвига ван Бетховена. Более обнадеживающими показались научные интересы профессора В. Lüderitz: в 1996 г. он в составе большого коллектива авторов опубликовал в Лондонском журнале «Lancet» небольшую статью по ретроспективной диагностике заболевания Бетховена под названием «Beethoven's final illness», в которой по интересующей нас теме сведений не содержится [4]. Ознакомление с содержанием публикаций всех девяти соавторов профессора В. Lüderitz также не выявило работ по сердечным аритмиям Бетховена. Не оправдала себя и последняя, на первый взгляд, очень обнадеживающая находка в работах профессора В. Lüderitz. Наше внимание привлекла неординарная личность французского кардиолога профессора I. Mahaim (1897–1965), которому профессор В. Lüderitz посвятил раздел своей книги «Profiles in cardiac pacing and electrophysiology» [36, с. 69, с. 170]. Профессор университета Лозанны I. Mahaim, специализировавшийся на электрофизиологии сердца, последние 5 лет своей жизни посвятил исследованию творчества Людвига ван Бетховена. Результатом его исследований стал изданный в 1964 г. двухтомный научный труд «Beethoven, Naissance et Renaissance des derniers quatuors» (с франц. «Бетховен, рождение и воз-

рождение квартетов») [37]. Однако и здесь нас ждало разочарование: работа содержит лишь музыковедческий и биографический анализ жизни и творчества Бетховена в период написания им струнных квартетов [38].

Не получив ответа на интересующий вопрос, мы прибегли к методу ретроспективной диагностики, возможности которой обычно весьма ограничены. Восстановить реальную историю болезни 200-летней давности крайне трудно, даже если речь идет о знаменитом человеке. Как правило, воспоминания современников противоречат друг другу по многим принципиальным вопросам. Медицинская и прочая документация теряется и даже фальсифицируется. При захоронении, а уж тем более при перезахоронении исчезают или даже подменяются части тела умершего человека [27].

На первый взгляд, может показаться, что Людвиг ван Бетховен может быть счастливым исключением. Композитор уже в молодые годы был чрезвычайно популярен и широко известен, его современники прекрасно понимали величие таланта Бетховена и еще при его жизни старались сохранить все, что с ним связано. Несмотря на вспыльчивый характер и бескомпромиссность, обострившиеся на фоне ранней и прогрессирующей потери слуха, композитор общался с огромным количеством людей: учителя, ученики, многочисленные друзья, подруги и не менее многочисленные недруги, музыкальные критики, музыканты-оркестранты, издатели, меценаты-почитатели и многие-многие другие, включая десятки врачей. Поэтому о жизни и творчестве Бетховена написано мемуаров и научных работ больше, чем о любом другом композиторе. Кажется, не менее тщательно задокументированы все обстоятельства болезни композитора часто меняющимися лечащими врачами, многие из которых были довольно известными [48]. Даже патологоанатомическое вскрытие, проведенное на следующий день после смерти, было выполнено и запротоколировано Карлом фон Рокитанским, который в последующем получил всемирную известность как основатель современной патологической анатомии. С 1816 г. глухота заставила Бетховена пользоваться так называемыми «разговорными тетрадами», в которых записано все, что говорилось композитору (в том числе и врачами) [47]. В марте 1827 г. после смерти Бетховена в руках Антона Шиндлера (1795–1864), который был секретарем композитора с сентября 1822 г. по май 1924 г., а потом с декабря 1826 г., оказалось 400 таких тетрадей [15].

При таком информационном обеспечении наша задача представляется легко выполнимой. Однако более детальное знакомство с первоисточниками заставило нас убедиться в обратном. В сохранившейся медицинской документации среди

описания многочисленных заболеваний композитора записи о проблемах с сердцем (включая проявления нарушений сердечного ритма) отсутствуют [31]. Не описываются изменения сердца и в протоколе патологоанатомического вскрытия [42]. Нет описаний проблем с сердцем в «разговорных тетрадах», как и в работах многочисленных биографов, включая книгу, написанную близким другом Бетховена профессором медицины Боннского университета Ф.Г. Вегелером [58]. Нет таких упоминаний и у других биографов, уделявших особое внимание болезням Бетховена. В первую очередь, речь идет об известном французском писателе Ромене Роллане (1886–1944), лауреате Нобелевской премии по литературе. Р. Роллан имел высшее музыкальное образование, специализировался на истории музыки, которую долгое время преподавал в университете в Сорбонне, а также написал и издал несколько крупных музыковедческих трудов, посвященных наиболее выдающимся музыкантам. В посвященных Бетховену монографиях Р. Роллан, кроме биографических сведений, постарался собрать и проанализировать всю информацию, касающуюся здоровья композитора [47]. Заслуживают внимания и многочисленные работы современного биографа Бетховена – профессора университета в Оттаве (Канада) F.M. Mai, автора монографии «Diagnosing genius: the life and death of Beethoven». Австралийский врач P.J. Davies – специалист по ретроспективной диагностике, автор многих научных статей, посвященных истории заболевания Бетховена, а также книг «Beethoven in Person. His Deafness, Illnesses, and Death» и «The character of a genius: Beethoven in perspective», опираясь на отсутствие в доступных источниках каких-либо указаний на патологию сердца у Бетховена, написал в 2003 г.: «Бетховен не страдал частыми сердечными аритмиями, которые он превратил в музыку фортепианной сонаты» [14]. Использованная P.J. Davies формулировка не оставляет сомнений, что эта фраза предназначалась, прежде всего, для В. Lüderitz и T.O. Cheng (S. Vaisrub умер в 1980 г.). Казалось бы, вопрос можно считать решенным.

Однако при ближайшем знакомстве с первоисточниками выяснилось, что чуда не произошло. Большую часть «разговорных тетрадей» А. Шиндлер уничтожил, посчитав их «не заслуживающими внимания», а также по сугубо цензурным соображениям, поскольку они содержали «чрезвычайно грубые и разнузданные выпады в адрес церкви и кронпринца» [3]. Оставшиеся «разговорные тетради» А. Шиндлер в 1846 г. продал Королевской библиотеке в Берлине, где они до сих пор и хранятся: 137 книг, содержащих 5523 страницы. Еще 2-3 тетради хранятся в других библиотеках. Все «разговорные тетради» благополучно

пережили Вторую мировую войну и были изданы [54]. В 1977 г. экспертиза «разговорных тетрадей» показала, что многие из них написаны уже после смерти композитора, и А. Шиндлер был обвинен в фальсификациях [52]. Наибольшая часть записей лечащих врачей Бетховена не сохранилась по различным причинам. Например, один из наиболее знаменитых и уважаемых Бетховеном венских врачей Джованни Мальфатти, заболев холерой через 4 года после смерти Бетховена и предчувствуя близкую смерть, уничтожил многие документы, касающиеся здоровья Бетховена (включая переписку с ним) [44]. Не лучше дело обстоит и с посмертными медицинскими документами. Оригинал протокола вскрытия тела Бетховена, написанный на латыни, был сначала утерян, а позже обнаружен в архивах патологоанатомического музея Narrenturm в Вене. В 1832 г. латинский текст перевел на немецкий язык австрийский композитор И.К. фон Зайфрид [57]. Еще позже появился английский перевод протокола, выполненный американским биографом Бетховена журналистом А.В. Thayer (1817–1897) с немецкого перевода фон Зайфрида. А. Thayer писал биографию Бетховена на английском языке, однако первые тома биографии он издал в 1866 г. на немецком (в переводе музыковеда Г. Дайтерса). Это издание содержало немецкий перевод протокола вскрытия тела Бетховена, выполненный с английского перевода А. Thayer [53, с. 309]. Не стоит упускать из виду и тот факт, что на момент смерти Бетховена методы патологоанатомического исследования органов были гораздо менее совершенны, да и теоретические представления о функциональных механизмах и органических субстратах нарушений сердечного ритма еще не были разработаны. Тело Бетховена перезахороняли дважды – в 1863 и 1888 г. Во время эксгумации 1863 г. часть фрагментов черепа Бетховена таинственным образом исчезла, позже они обнаружили в Калифорнии. Нашлись далеко не все пропавшие фрагменты, да и они, как выяснилось при генетической экспертизе, почти все не принадлежали Бетховену [39]. Следует отметить, что ничего необычного и мистического в данных обстоятельствах нет. Например, учителю Бетховена Йозефу Гайдну (1732–1809) повезло еще меньше: его череп был похищен через несколько дней после похорон и был воссоединен с телом лишь спустя 150 лет [41]. Не менее таинственные приключения пережил череп Амадея Моцарта. До сих пор доподлинно не известно, принадлежит ли хранящийся в музее Моцарта в Зальцбурге череп великому композитору [51].

Подытоживая оценку доступных первоисточников, можно сделать вывод: как у S. Vaisrub не было достаточных оснований утверждать, что у

Бетховена «были частые приступы аритмии», так и у P.J. Davies не было убедительных оснований утверждать обратное. Иными словами: была ли аритмия у Бетховена, не было ли аритмии у Бетховена – науке это неизвестно.

В силу таких обстоятельств единственной возможностью проверить гипотезу Z.D. Goldberger и соавторов является запланированный анализ произведений Бетховена, в которых уже выявлены музыкальные эквиваленты аритмии, а также поиск других произведений композитора с подобными «аритмическими эпизодами».

Piano Sonata № 26 (Es-dur), Op. 81a, «Les Adieux» написана в период с весны 1809 г. до начала 1810 г. Бетховен к этому времени уже достаточно плохо слышал, а также с 1796 г. периодически страдал «кишечными коликами» которые называл «моя привычная болезнь». Каких-либо других проблем со здоровьем к этому периоду биографы у Бетховена не описывают. Соната посвящена эрцгерцогу Рудольфу, Бетховен назвал ее «Большой характеристической сонатой» и каждой из частей дал программные заглавия. Интересующая нас первая часть называется «Der Abschied» или «Lebewohl» (Прощание). В ней музыковеды выделяют звуковые эквиваленты «звона бубенцов», «цоканья копыт лошадей» и другие сопутствующие отъезду звуки. Эквивалентов сердцебиения ни один из музыковедов не описывает.

S. Vaisrub, B. Lüderitz, T.O. Cheng и Z.D. Goldberger и соавторы признали эквивалентом желудочковых экстрасистол в начале первой части сонаты нерегулярную пунктирную ритмическую фигуру из двух коротких и одной длинной нот, повторяющуюся 3 раза. Графически и на слух картина действительно похожа на желудочковую тригеминию с полноценными компенсаторными паузами (рис. 1).

В подтверждение предположения авторов «The Heartfelt Music of Ludwig van Beethoven» в этой же части сонаты мы обнаружили еще два «аритмических» фрагмента. В 17-м такте: две короткие ноты и одна длинная в быстром темпе, тоже повторяющиеся троекратно, но без пунктирного ритма. Графически и на слух этот эпизод можно было бы расценить как эквивалент наджелудочковой тригеминии. Еще интереснее третий «аритмический» эпизод в 21-м такте: четыре ноты звучат с постепенно нарастающими по продолжительности паузами и сменяются пятью нотами, звучащими без пауз. Это точный аналог электрокардиографической картины эпизода атриовентрикулярной блокады 2-й степени, 1-го вида (Мобитц-1 с периодами Самойлова – Венкенбаха). Такое богатое разнообразие вариантов нарушений сердечного ритма на протяжении 22 тактов (при-



Ventricular Trigeminy



Рис. 1. Фортепианная соната № 26 (Es-dur), Op. 81a, «Les Adieux» Людвиг ван Бетховена.

мерно 1,5 минуты звучания) заставляет усомниться в их связи с собственными ощущениями композитора и побуждает к поиску других вариантов их происхождения. Анализ музыковедческих работ подтвердил это предположение: нерегулярный пунктирный ритм является характерным для похоронной музыки XVIII–XIX вв., да и для маршей в целом. Бетховен использовал такой ритмический рисунок при написании в 1802 г. похоронного марша Симфонии № 3 (Es-dur), Op. 55, «Eroica», поэтому марш изобилует «аритмическими» эпизодами [10]. Кроме того, аналогичный ритмический (вернее – «аритмический») рисунок Бетховен использовал во вступлении фортепианной сонаты № 8 с-moll, Op. 13, «Pathétique» 1799 г., в фортепианной сонате № 15 D-dur, Op. 28 «Пасторальная соната» 1801 г. [18], в Симфонии № 6 F-dur, Op. 68, «Pastoral» 1805 г. [29], в фортепианной сонате № 32 с-moll, Op. 111 1822 г., в Große Fuge B-dur, Op. 133 из струнного квартета № 17 1825 г. [30]. Уже на этом этапе исследования можно сказать, что такое большое количество разнообразных произведений в период с 1799 по 1825 годы, содержащих сходные «аритмические» фрагменты, вероятнее всего, является особенностью индивидуального стиля Людвиг ван Бетховена, а не итогом музификации им собственных нарушений сердечного ритма. В ходе анализа работ биографов Бетховена не получило подтверждения еще одно исходное положение о том, что глухота заставила Бетховена замкнуться в своем внутреннем мире, сосредоточиться на внутреннем музыкальном слухе и собственных ощущениях. Знакомство с содержанием сохранившихся «разговорных тетра-

дей» позволяет видеть, что до последних дней композитор был «общительным экстравертом, интересующимся всем на свете, включая популярные статьи и книги об астрономии и опыты по применению электричества в медицинских целях; человеком достаточно компанейским и знающим толк в дружеских застольях; обладателем острого чувства юмора, способным и пошутить, и получить удовольствие от шуток окружающих» [2, т. 2, с. 323–324].

Piano Sonata in A-flat major (Opus 110) написана в декабре 1821 г. Бетховен из-за потери слуха с 1814 г. вынужден пользоваться сделанными для него изобретателем Негг Mälzel «слуховыми рычагами» и «резонансными тарелками», а с 1816 г. общается с окружающими только благодаря «разговорным тетрадям». Наличие нескольких хронических заболеваний, дающих периодические обострения, негативно влияет на общее состояние композитора и не исключает наличие нарушений сердечного ритма. Соната не является программным произведением, ее содержание расценивается биографами и музыковедами как философское (торжество радостного восприятия жизни). Ни один из многочисленных музыковедов до сих пор не усмотрел в сонате имитационных или символических эквивалентов работы человеческого сердца.

Z.D. Goldberger и соавторы расценили асимметричную мелодию второго «Arioso dolente», сочетающуюся с триольным аккомпанементом (116–131 такты) как музыкальный аналог пароксизма тахикардии (рис. 2). В этом же произведении мы без труда обнаружили два такта, предшествующие первому проведению «Arioso dolente», представля-

ющие собой еще одну точную музыкальную запись пароксизма тахикардии. Неровный ритмический рисунок фрагмента в графическом и звуковом эквиваленте соответствует эпизоду фибрилляции предсердий, еще больше этой музыке соответствует термин «мерцательная тахикардия».

Увеличивающееся разнообразие звуковых аналогов аритмий в музыке Бетховена грозит превратить нотные записи его произведений в электрокардиографический атлас нарушений сердечного ритма. Однако и эти «аритмические» музыкальные картинки имеют объяснение, не связанное со здоровьем композитора. Интересующее нас «Arioso dolente» прописано «Бетховеном в нотном тексте «рыдающими» форшлагами, стонущими задержаниями и судорожными паузами, рвущими мелодическую ткань» с конкретным намерением. Не случайно он дал ремарку на двух языках: «Klagender Gesang / Arioso dolente» (с немецкого – «жалобная песнь», а с итальянского – «скорбное ариозо»). «Аналогов мелодики данного ариозо можно найти множество – это был один из самых распространенных топов для выражения скорбной печали у Й.С. Баха, Генделя, Сальери и многих других» [2, т. 2, с. 280]. Все без исключения музыковеды обоснованно считают, что второе проведение «Arioso dolente» в фортепианной сонате оп. 110 Бетховена является музыкальным выражением рыданий убитого горем человека. Композитор пояснил содержание фрагмента словами: «Ermattet, klagend/Perdendo le forze dolente» (изнемогающая, жалобно) [23]. Второй «аритмический» эпизод

также оказался хорошо известен как прием с весьма подходящим названием *Vebung* (дрожание с нем.): колебание пальца на уже нажатой клавише порождает вибрацию струны. Прием более типичен для клавикорда, на клавесине и современных фортепиано он невыполним, но венские фортепиано конца XVIII – начала XIX века еще позволяли воспроизводить эффект *Vebung*, слегка акцентируя залигованную ноту. *Vebung* использовался К.Ф.И. Бахом (о чем было известно Бетховену) [21], Бетховен использовал его в оп. 105 и оп. 106 [2, т. 2, с. 243–244]. Об использовании приема *Vebung* Бетховеном сообщают и многие другие музыковеды.

Струнный квартет B-flat major (Opus 130)

написан летом 1825 г. К этому периоду жизни Бетховен имел много хронических заболеваний: колит, гепатит, бронхит. Большие огорчения композитору доставляет его обожаемый племянник Карл. Однако именно лето 1825 г. является в жизни Бетховена светлым промежутком от его физических и душевных страданий. В пятой части оп. 130 (*Cavatina*) на 42–47 тактах Z.D. Goldberger и соавторы синкопированную мелодию с триольным аккомпанементом расценили как музыкальный эквивалент пароксизма предсердной тахикардии, по завершении которого реализована выраженная компенсаторная пауза. Привлекла внимание исследователей и сделанная композитором для исполнителей пометка *Veklemmt*, которую они перевели с немецкого как *heavy of heart* (наиболее близкий русский перевод – «с тяжелым

(Ermattet klagend)
Perdendo le forze, dolente

Atrial Flutter



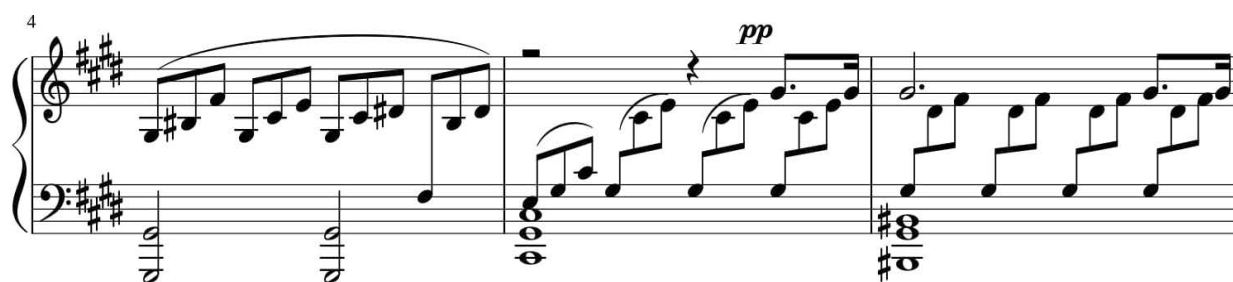
Рис. 2. «Arioso dolente» из фортепианной сонаты A-flat major (Opus 110) Людвиг ван Бетховена.

сердцем» или «с болью в сердце»). Музыковедов интересующий нас «аритмический» эпизод каватины тоже не оставил равнодушными, однако их трактовка существенно отличается. Даже пометку Бетховена *Beklemmt* они переводят не буквально, а исключительно в эмоциональных эквивалентах. Русскоязычные специалисты единодушно переводят *Beklemmt* как «со стесненным дыханием», а англоязычные приводят множество синонимов – *confined, straitened, oppressed, weighted down, anxious, constricted* и даже *suffocated* [50, с. 225]. В понимании XVIII в. каватина – небольшая ария преимущественно лирического характера, довольно свободная по форме. Музыковеды интересующий нас участок в середине каватины обозначают *Beklemmt-section* и дают ему следующее описание. В соответствии с традициями каватины первая скрипка ведет проникновенную мелодию, которая с самого начала становится прерывистой, создавая полную иллюзию выпадения отдельных слов в речи сильно взволнованного человека, своеобразный музыкальный эквивалент речевой одышки. Мелодия богата синкопами и пунктирным ритмом, паузами [59]. «Бетховен сумел воспроизвести в нотной записи подлинную речь души, срывающуюся на разрозненные междометия в своем стремлении к недостижимому и невыразимому. Нечто подобное уже звучало в «*Arioso dolente*» и в Сонате ор. 110» [2, т. 2, с. 470]. Стоит обратить внимание на отмеченное музыковедами сходство «аритмических» фрагментов Сонаты ор. 110 и Струнного квартета ор. 130.

В этом же струнном квартете мы обнаружили два не менее впечатляющих своей «аритмической» структурой участка: на 89–96 и 105–112 тактах «в

репризе четвертой части свойственная швабской аллеманде синкопированность ритма выливается в выписанную полиметрию второго предложения темы: первая скрипка играет фигурацию на 3/8, остальные инструменты аккомпанируют ей на 2/4 в ритме контр-данса» [2, т. 2, с. 468]. Оба участка весьма точно имитируют аускультативную и ЭКГ-картину парасистолической экстрасистолии. Обнаружение нескольких предполагаемых музыкальных эквивалентов аритмий в каждом из проанализированных произведений побудило нас к изучению одного из самых известных произведений Людвига ван Бетховена – «Лунной сонаты».

Фортепианная соната № 14 (cis-moll), Op. 27, № 2, «Лунная», написана композитором в 1801 г. Название «Лунная» прочно закрепилось за сонатой уже после смерти Бетховена с легкой руки поэта Людвиг Рельштаба, который в 1832 г. сравнил музыку первой части сонаты с пейзажем Фирвальдштетского озера в лунную ночь. В основе первой части сонаты (*Adagio sostenuto*) скорбный малоподвижный мелодический голос в сочетании с гармонической триольной фигурацией и движением басовых октав сливаются в живую декламационную линию [1]. Бетховен, как и многие другие композиторы, особенно не распространялся о своих непрограммных произведениях. Не является исключением и «Лунная соната». Музыковеды до сих пор спорят по поводу содержания сонаты, нет уверенности даже в том, что она посвящена графине Джульетте Гвиччарди: навеваемая музыкой смертельная печаль не увязывается с чувствами пускай даже отвергнутого влюбленного. Многие музыковеды не сомневаются, что это соната о смерти. Доказательства основываются не



Atrial Trigeminy

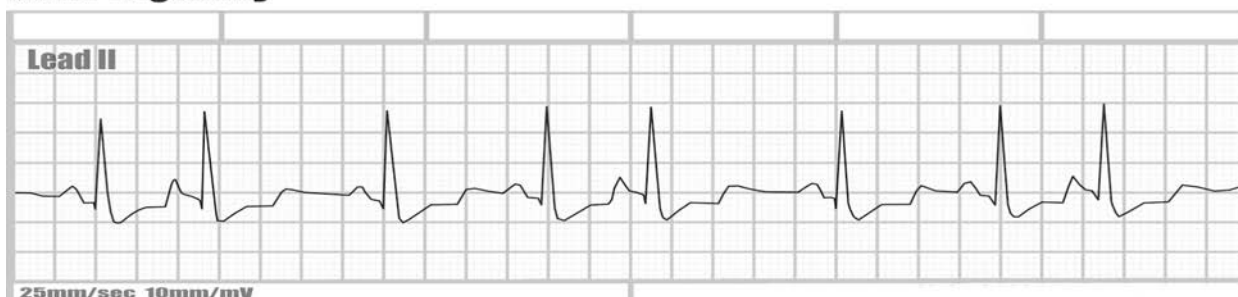


Рис. 3. «Ostinato triplet palpitations» в «Лунной сонате» Людвига ван Бетховена (5–6-й такты).

только на скорбном эмоциональном содержании музыки, но и на близком сходстве *Adagio sostenuto* со стилем *ombra* («тень»), который на протяжении всего XVIII века использовался для музыкального отображения раздумий о смерти. Стиль *ombra* помимо гармонической неустойчивости, подразумевал фигурированную фактуру и, в частности, мерное движение триолями. Сцена смерти Командора в опере В. Моцарта «Дон Жуан» (186–189-й такты) яркий тому пример. Именно этот фрагмент Бетховен выписал себе в эскизную тетрадь во время работы над «Лунной сонатой» [2, т. 1, с. 233]. Большинство музыковедов расценивает использование триольного остинато Моцартом для символического обозначения уходящей жизни Командора. Однако есть трактовка, имеющая непосредственное отношение к нашей теме. Pierre Beaudry из университета McGill в Монреале (Канада) расценил триольное остинато в сцене смерти Командора как музыкальный эквивалент неровного сердцебиения умирающего и даже использовал термин *ostinato triplet palpitations* (остинатное триольное сердцебиение). В своей работе под заголовком «Правда о так называемой Лунной сонате Бетховена» на основании сравнительного анализа двух произведений P. Beaudry доказал полную идентичность *ostinato triplet palpitations* в *Adagio sostenuto* Бетховена и сцене смерти Командора в опере Моцарта [5]. Основная фигурация аккомпанемента на протяжении всего *Adagio sostenuto* Людвиг ван Бетховена действительно является музыкальным аналогом тригеминии (рис. 3).

ВЫВОДЫ

Таким образом, как ранние, так и поздние произведения Бетховена изобилуют музыкальными эквивалентами разнообразных нарушений сердечного ритма. Отсутствие хронологической связи этих произведений с развитием и прогрессированием хронических заболеваний Бетховена, а также чрезвычайно разнообразие «аритмических» рисунков не допускают того, что они заимствованы композитором из собственного опыта (маловероятно, что у одного человека имелся весь спектр аритмических нарушений). Кроме того, во всех случаях «аритмический» рисунок музыки определяется использованием известных музыковедам средств музыкальной выразительности и полностью соответствует творческому замыслу композитора. Выражаясь медицинским языком: классический пропедевтический анализ всех разделов анамнеза показал, что изучаемый симптом не имеет клинического (диагностического) значения.

Данная статья посвящена решению одной из самых маленьких загадок, заданных Людвигом ван Бетховеном медицине. До сих пор история болезни и смерти композитора содержит много нерешенных вопросов для гепатологов, гастроэнтерологов, ревматологов, отоларингологов, психологов, нефрологов, пульмонологов, инфекционистов (список можно было бы продолжить). Самой большой и до конца не раскрытой тайной является то, каким образом, будучи глухим на протяжении почти всей своей творческой жизни, Бетховен создавал прекрасную музыку? Людвиг ван Бетховен и по сей день – не только самый известный и самый исполняемый композитор, но и самый загадочный для медицины.

Послесловие, или Размышления о ретроспективной диагностике

Анализируя причины неослабевающего интереса исследователей (прежде всего – врачей) к проблеме использования произведений искусств для ретроспективной диагностики заболеваний у их создателей (художников, поэтов, писателей, музыкантов), можно прийти к выводу, что обычно побуждающим мотивом служит профессиональный диагностический инстинкт. Врачей привлекает возможность применить привитые еще в медицинском вузе навыки клинического мышления для решения сложной диагностической задачи. Тот факт, что симптомом заболевания является не лихорадка или повышение артериального давления, а ритмический рисунок музыки или цветовая гамма картины (как это было в случае с художником Ван Гогом) [56], не является непреодолимым препятствием. Любой практикующий врач со студенческой скамьи знает: чем симптом необычнее – тем больше его ценность для понимания механизма заболевания и постановки диагноза. Патографический анализ, применяемый в ретроспективной диагностике, по своей сути является комплексным анамнезом и используется в повседневной практике врачами всех специальностей. Проводя опрос любого пациента, мы обязательно анализируем хронологическую причинно-следственную связь между развитием клинической картины заболевания и профессиональными, семейными, бытовыми и многими другими факторами. Мы хорошо знаем, что искомые нами зависимости двусторонние: не только профессия влияет на развитие заболевания, но и заболевание обязательно находит свое отражение в профессии. Пытливость ума и профессиональная привычка врача смотреть на всех и на все глазами диагноста всегда будет порождать необычные диагностические гипотезы. В 2016 г. профессор медицинского

факультета національного університета в Мехико Teresa I. Fortoul van der Goes висказала предположение, что Людвиг ван Бетховен отразил в четвертой части Симфонии № 2 ре мажор звуки своего желудочно-кишечного тракта: икоту, отрыжку, метеоризм [16]. По странному совпадению (а может быть это совпадение вовсе не странное, а напротив – вовсе не случайное) великий польский композитор Фредерик Шопен (1810–1849), рассуждая о мотивах, которыми руководствуются композиторы при создании музыки, написал: «Бетховен, возможно, написал похоронный марш просто потому, что у него болел живот» [22, с. 64].

Нестандартный симптом требует нестандартного подхода к пониманию его механизма. Без

этого нестандартного подхода прогресс медицины как науки затормозился бы. Как R. Laënnec расценил бы звуки, которые он услышал при первом прикладывании своего стетоскопа к артерии, если бы у него не было музыкального образования? Да и изобрел ли бы он вообще метод опосредованной аускультации? Скорее всего, проверка гипотезы профессора Т.І. Fortoul не выявит связи между музыкой 2-й симфонии Бетховена и его заболеванием кишечника (к огромной радости взволнованных музыковедов). Однако междисциплинарный подход к анализу еще одной из сторон жизни и творчества великого композитора может привести к новым открытиям. Маленьким или большим, кто знает?

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Авторы внесли равноценный вклад во все разделы работы над статьей.

Литература

1. Гольденвейзер А.Б. Тридцать две сонаты Бетховена: исполнительские комментарии.– М.: Музыка, 1966.– 288 с.
2. Кириллина Л.В. Бетховен. Жизнь и творчество: в 2 т.– М.: Научно-издательский центр «Московская консерватория», 2009.– Т. 2.– 590 с.
3. Albrecht T. Anton Schindler as Destroyer and Forger of Beethoven's Conversation Books: A Case for Decriminalization // Music's intellectual history.– 2009.– P. 169–181.
4. Barnes D.J., von Herbay A., Schuhmacher F. et al. Beethoven's final illness // Lancet (London, England).– 1996.– Vol. 347 (9003).– P. 766–767. doi: 10.1016/S0140-6736(96)90119-1.
5. Beaudry P. The truth about Beethoven's so-called Moonlight sonata. <https://www.yumpu.com/en/document/view/38254255/the-truth-about-beethovens-so-called-moonlight-sonata-a-pierre>
6. Bento R.F. Beethoven's Deafness, the Defiance of a Genius // Arch. Otorhinolaryngol.– 2009.– Vol. 13 (3).– P. 317–321.
7. Bernstein L. The unanswered question: Six talks at Harvard.– Kultur International Films, Ltd; 1973; and Cambridge, MA: Harvard University Press; 1976.– 317 p.
8. Bower H. Beethoven's creative illness // Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.– 1989.– Vol. 23 (1).– P. 111–116. doi: 10.3109/00048678909062600.
9. Breitenfeld D., Breitenfeld T., Buljan D. et al. Diseases and Destinies of Famous Composers. Why should one even write about composers' diseases? // Alcoholism and Psychiatry Research.– 2013.– Vol. 49 (1).– P. 55–60.
10. Burke R. Revolutionary and Operatic Models for the Funeral March of the «Eroica» Symphony // The Beethoven Journal.– 2004.– Vol. 19 (1).– P. 2–9.
11. Cheng T.O. A Beethoven reprise // Cortlandt Forum.– 1997.– Vol. 10 (7).– P. 14.
12. Cheng T.O. Cardiac arrhythmias set to music // Postgraduate medicine.– 1998.– Vol. 103 (4).– P. 25.
13. Cybulska E.M. Boléro unravelled: a case of musical perseveration // The Psychiatrist.– 1997.– Vol. 21 (9).– P. 576–577. doi: 10.1192/pb.21.9.576.
14. Davies P.J. The Question of Beethoven's Syphilis Reconsidered // The Beethoven Journal.– 2003.– Vol. 18 (1).– P. 30–39.
15. Doernberg E. Anton Schindler // The Musical Quarterly.– 1965.– Vol. 51 (2).– P. 373–386. doi: 10.1093/mq/li.2.373.
16. Fortoul van der Goes T.I. La música en la medicina y la medicina en la música Parece, pero no es lo mismo // Revista de la Facultad de Medicina (México).– 2016.– Vol. 59 (5).– P. 57–60.
17. Franzen C. Syphilis in composers and musicians – Mozart, Beethoven, Paganini, Schubert, Schumann, Smetana // European journal of clinical microbiology & infectious diseases.– 2008.– Vol. 27 (12).– P. 1151–1157. doi: 10.1007/s10096-008-0571-x.
18. Frohlich M. Ideas of Closure, Derivation and Rhythm in the Sketches for the Andante of Beethoven's «Pastorale» Sonata Op. 28 // The Journal of Musicology.– 1998.– Vol. 16 (3).– P. 344–357. doi: 10.2307/763995.
19. Goldberger Z.D., Whiting S.M., Howell J.D. The Heartfelt Music of Ludwig van Beethoven // Perspectives in biology and medicine.– 2014.– Vol. 57 (2).– P. 285–294. doi:10.1353/pbm.2014.0013.
20. Hajar R. The air of history (part V) Ibn Sina (Avicenna): the great physician and philosopher // Heart views: the official journal of the Gulf Heart Association.– 2013.– Vol. 14 (4).– P. 196–201. doi: 10.4103/1995-705X.126893.
21. Helm E.E. Clavichord Music of Johann Kuhnau and CPE Bach. Joan Benson, clavichordist // Performance Practice Review.– 1990.– Vol. 3 (1).– P. 12–16. doi: 10.5642/perfpr.199003.01.12.
22. Holcman J. The legacy of Chopin.– New York: Philosophical library, 1954.– 128 p.
23. Hoyt R.J. Rhythmic Process in the Scherzo of Beethoven's Sonata Op. 110: Analysis As a Basis for Interpretation and Criticism // Indiana Theory Review.– 1988.– Vol. 9 (2).– P. 99–133.
24. John P.S. Creativity and Disease: How Illness Affects Literature, Art and Music.– 1993.– Vol. 10 (2).– P. 103–104. doi: 10.1080/07421656.1993.10758990.
25. József P.V. A theory upon origin of implicit musical language // Health psychology research.– 2015.– Vol. 3(3).– P. 63–70.
26. Kammer T. Mozart in the Neurological Department – Who Has the Tic? Neurological Disorders in Famous Artists-Part 2.

- Karger Publishers: Bazel; 2007.– Vol. 22.– P. 184–192. doi: 10.1159/000102880
27. Karenberg A. Retrospective diagnosis: use and abuse in medical historiography // *Prague Med. Rep.*– 2009.– Vol. 110.– P. 140–145.
 28. Kather J.N., Hermann T., Bukschat Y. et al. Polyphonic sonification of electrocardiography signals for diagnosis of cardiac pathologies // *Scientific reports.*– 2017.– Vol. 7.– P. 44–49. doi: 10.1038/srep44549.
 29. Kirby F.E. Beethoven's Pastoral Symphony as a «Sinfonia caratteristica» // *The Musical Quarterly.*– 1970.– Vol. 56 (4).– P. 605–623. doi: 10.1093/mq/lvi.4.605.
 30. Kirkendale W. The «Great Fugue» Op. 133: Beethoven's Art of Fugue» // *Acta musicologica.*– 1963.– Vol. 35 (1).– P. 14–24. doi: 10.2307/931606.
 31. Kubba A.K., Young M. Ludwig van Beethoven: a medical biography // *Lancet (London, England).*– 1996.– Vol. 347 (8995).– P. 167–170. doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90346-3.
 32. Lerner V. The pathography of composers: Modest Mussorgsky // *Journal of Medical Biography.*– 1998.– N 3.– P. 175–181. doi: 10.1177/096777209800600312.
 33. Lüderitz B. History of the disorders of cardiac rhythm.– Armonk: Futura Publishing Company, 1995.– 277 p.
 34. Lüderitz B. Clinical and Interventional Electrophysiology: A Personal Historical Perspective // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.*– 1997.– Vol. 1(3).– P. 243-254.
 35. Lüderitz B. Historical perspectives on cardioversion and defibrillation // *Cardiac Arrhythmias, Pacing & Electrophysiology.* Springer; Dordrecht.– 1998.– P. 245–256. doi: 10.1007/978-94-011-5254-9_34.]
 36. Lüderitz B. Profiles in cardiac pacing and electrophysiology.– Malden: Blackwell Publishing, 2005.– P. 69, 170. doi: 10.1002/9780470994917.ch1.
 37. Mahaim I., Levin E. The First Complete Beethoven Quartet Cycles, 1845-1851: Historical Notes on the London Quartett Society // *The Musical Quarterly.*– 1996.– Vol. 80 (3).– P. 500–524. doi: 10.1093/mq/80.3.500.
 38. Mahaim I. Naissance et Renaissance des derniers quatuors.– Vol. 2.– Paris: Dcsclées et Browers, 1964.– 580 p.
 39. Meredith W. The History of Beethoven's Skull Fragments: Part One // *The Beethoven Journal.*– 2005.– Vol. 20, N 1–2.– P. 3–46.
 40. Miranda E.R., Eaton J. On Mapping EEG Information into Music. Guide to Brain-Computer Music Interfacing.– London: Springer-Verlag, 2018.– P. 255–269. doi: 10.1007/978-1-4471-6584-2.
 41. Neugebauer P., Thomas J.P., Michel O. Historical Vignette: The «Case» of Joseph Haydn: A Rhinological Patient During the Eighteenth Century // *The Laryngoscope.*– 2000.– Vol. 110 (7).– P. 1078–1081. doi:10.1097/00005537-200007000-00002.
 42. Oiseth S.J. Beethoven's autopsy revisited: A pathologist sounds a final note // *Journal of Medical Biography.*– 2017.– Vol. 25 (3).– P. 139–147. doi: 10.1177/0967772015575883.
 43. O'Neill D. Allemande l'Asthmatique and Étude Asthmatique // *British Med. J. (Online).*– 2010.– Vol. 341.– P. 5042. doi: 10.1136/bmj.c5042.
 44. Palferman T.G. Beethoven: medicine, music, and myths // *Intern. J. Dermatology.*– 1994.– Vol. 33 (9).– P. 664–671. doi: 10.1111/j.1365-4362.1994.tb02934.x
 45. Pesic P. Music, mechanism, and the «Sonic Turn» in physical diagnosis // *Journal of the History Of Medicine And Allied Sciences.*– 2015.– Vol. 71 (2).– P. 144–172. doi: 10.1093/jhmas/jrv030.
 46. Pon A., Pattison E., Fyfe L. et al. Torrent: Integrating Embodiment, Physicalization and Musification in Music-Making. Proceedings of the Eleventh International Conference on Tangible, Embedded, and Embodied Interaction // *ACM.*– 2017.– P. 209–216. doi: 10.1145/3024969.3024974.
 47. Rolland R. Beethoven. Translated by B. Constance Hull with a brief analysis of the sonatas, the symphonies, and the quartets by A. Eaglefield Hull mus. doc. (oxon). with 24 musical illustrations and 4 plates and an Introduction by Edward Carpenter.– New York: Henry Holt and Co, 1917.– 435 p.
 48. Schweisheimer W. Beethoven's physicians // *The Musical Quarterly.*– 1945.– Vol. 31 (3).– P. 289–298. doi: 10.1093/mq/xxi.3.289.
 49. Siraisi N.G. The music of pulse in the writings of Italian academic physicians (fourteenth and fifteenth centuries) // *Speculum.*– 1975.– Vol. 50(4).– P. 689–710. doi: 10.2307/2855474.
 50. Solomon M. Some Romantic Images in Beethoven. Lessons of Romanticism: A Critical Companion. Duke University Press: Durham; 1998.– 225 p.
 51. Stadlbauer C., Reiter C., Patzak B. et al. History of individuals of the 18th/19th centuries stored in bones, teeth, and hair analyzed by LA-ICP-MS—a step in attempts to confirm the authenticity of Mozart's skull // *Analytical and bioanalytical chemistry.*– 2007.– Vol. 388 (3).– P. 593–602. doi: 10.1007/s00216-007-1266-3.
 52. Stadlen P. Schindler's Beethoven forgeries // *The Musical Times.*– 1977.– Vol. 118 (1613).– P. 549–552. doi: 10.2307/958094.
 53. Thayer A.W., Krehbiel H.E., Dieters H. The life of Ludwig Van Beethoven, Vol 3. Edited, revised and amended from the original English manuscript and the German editions of Hermann Deiters and Hugo Riemann, concluded, and all the documents newly translated By Henry Edward Krehbiel.– Published by The Beethoven Association New York, Press of G. Schirmer incorp., 1921.– 309 p.
 54. Tyson A. Conversations with Beethoven // *The Musical Times.*– 1970.– Vol. 111 (1523).– P. 25–28. doi: 10.2307/952293.
 55. Vaisrub S. Beethoven and Einthoven – More Than a Rhyme // *JAMA.*– 1980.– Vol. 244 (17).– P. 1963–1971. doi:10.1001/jama.1980.03310170061033.
 56. Van Gogh W. Van Gogh's Vision Digitalis Intoxication? // *JAMA.*– 1981.– Vol. 245.– P. 727–729. doi:10.1001/jama.1981.03310320049025.
 57. Von Seyfried I. Autopsy protocol of Ludwig von Beethoven, translated from Latin Ludwig von Beethoven Studien im Generalba B. Contrapunkt und in der Composition, ed. 1832(2).– P. 1852–1853.
 58. Wegeler F.G., Ries F., Kalischer A.C. Biographische notizen über Ludwig van Beethoven. Schuster & Loeffler: Berlin, Leipzig, 1906.– 279 p.
 59. Weinberg L.G. Beethoven's Janus-faced Quartet: Opus 130, the Große Fuge and the Allegro: Dissertation. Middletown, Connecticut: Wesleyan University Press, 2008.– 56 p.
 60. Wolf P.L. Hector Berlioz and other famous artists with opium abuse. Neurological Disorders in Famous Artists-Part 3 // *Karger Publishers.*– 2010.– Vol. 27.– P. 84–91.

Соніфікація серцевих аритмій у музиці Бетховена, або «The heartfelt music of Ludwig van Beethoven»-2

В.І. Березуцький¹, М.С. Березуцька²

¹ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

² Дніпропетровська академія музики імені М. Глінки, Дніпро

Стаття присвячена перевірці гіпотези дослідників S. Vaisrub, 1980; B. Lüderitz 1995; T.O. Cheng, 1997; Z.D. Goldberger та співавт., 2014, яким схожість ритмічної фігурації фрагмента фортепіанної сонати Людвіга ван Бетховена оп. 81а «Les adieux» з аускультативною та електрокардіографічною картиною шлуночкової екстрасистолії дала підставу припустити, що композитор відтворив у музиці порушення ритму власного серця. Гіпотеза вельми актуальна, оскільки соніфікація (озвучування) біологічних сигналів має давню історію й активно розвивається як у музиці, так і в медицині. Аналіз численних музикознавчих досліджень показав, що різноманітні ритмічні фігурації, подібні до електрокардіографічних ознак усіх відомих порушень ритму серця, трапляються в багатьох творах Бетховена протягом 1799–1826 рр. Встановлено, що кожен із виявлених музичних еквівалентів серцевих аритмій є певним засобом музичної виразності (музичної мови), значення і походження якого відомо. Патографічний аналіз показав відсутність хронологічного зв'язку «аритмічної» музики з виникненням і прогресуванням захворювань композитора. Не знайдено будь-яких вказівок на наявність патології серця в Бетховена. Такі результати дозволяють пов'язувати музику Бетховена з його серцем тільки в переносному сенсі.

Ключові слова: Бетховен, порушення серцевого ритму, музифікація.

Sonification of cardiac arrhythmias in the Beethoven's music, or «The heartfelt music of Ludwig van Beethoven»-2

V.I. Berezutsky¹, M.S. Berezutska²

¹ Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

² M. Glinka Dnipropetrovsk Academy of Music, Dnipro, Ukraine

Researchers S. Vaisrub, B. Lüderitz, T.O. Cheng, Z.D. Goldberger et al. in different years (1980–2014) discovered the similarity of the rhythmic figure of the fragment of Ludwig van Beethoven's piano sonata op. 81a «Les adieux» with an auscultative and electrocardiographic picture of ventricular premature beats. This allowed them to assume that the composer expressed in music his own irregular heartbeat. The hypothesis is very relevant, since sonification (the use of non-speech audio to convey information) of biological signals has a long history and is actively developing both in music and in medicine. This article is devoted to testing the hypothesis of sonification of cardiac arrhythmias in Beethoven's music. An analysis of numerous musicological studies has shown that a variety of rhythmic figures, similar to the electrocardiographic signs of all known disorders of the cardiac rhythm, are found in many Beethoven's works throughout 1799–1826. It is established that each of the revealed musical equivalents of cardiac arrhythmias is a certain means of musical expressiveness (musical language), the meaning and origin of which is known. Pathographic analysis showed the absence of a chronological link between «arrhythmic» music and the diseases of the composer. Any indication of the cardiac disease in Beethoven has not been found. Such results allow us to connect the music of Beethoven with his heart only in a some romantic sense.

Key words: Beethoven, cardiac arrhythmia, musification.

Антиаритмические препараты: механизмы действия, клинические эффекты, показания к применению

А.Н. Соловьян, Т.В. Михалева

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско”
НАМН Украины», Киев

Лекция посвящена одному из наиболее сложных вопросов современной кардиологии – применению антиаритмической терапии в клинической практике. В краткой форме рассмотрены основные механизмы аритмий, аспекты их возникновения, поддержания и прекращения. Обобщены современные данные об электрофизиологических механизмах сердечных аритмий, таких как циркуляция возбуждения (риэнтри) и аномалии генерации возбуждения (автоматии), а также эктопические возбуждения в форме триггерной активности. Приведены сведения о ремоделировании свойств ионных каналов. Рассмотрен Сицилианский гамбит, в котором механизмы аритмий сопоставлены с механизмами антиаритмического действия препаратов. Представлена классификация антиаритмических препаратов, описаны механизмы их действия, показания и противопоказания к применению, побочные эффекты, а также особенности взаимодействия.

Ключевые слова: аритмия, потенциал действия, ионные каналы, препарат, механизм действия, терапия.

Нарушения сердечного ритма вносят значительный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, поэтому антиаритмическая терапия является одним из важнейших разделов практической кардиологии. Несмотря на успехи в разработке и применении новых антиаритмических препаратов (ААП), фармакотерапия нарушений ритма сердца остается сложной задачей. Это в значительной степени обусловлено множеством разновидностей аритмий и их сочетаний, влиянием нарушений ритма сердца на отдаленный прогноз, высокой агрессивностью антиаритмической терапии с возможностью развития тяжелых осложнений [5].

Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца требует понимания механизмов возникновения аритмий, их клинических проявлений и возможных последствий, знания клинической фармакологии ААП. Последнее включает в себя действие препаратов на электрофизиологические

свойства нормальных и патологически измененных тканей сердца, на свойства миокарда и тонус сосудов, взаимодействие препаратов с автономной нервной системой и их влияние на другие органы и системы, и наконец, представления об их побочных эффектах и потенциальном взаимодействии с другими препаратами.

Одним из недавно опубликованных документов, подытоживающих указанные аспекты в контексте современных представлений в сфере обсуждаемой тематики, является Консенсус EHRA/ESC/HRS/APHRIS/ISCP 2018 г. по применению ААП в клинической практике [20]. Данный документ, в частности, акцентирует внимание на том, что новые «мишени» для ААП формируются параллельно с углублением понимания комплексных патофизиологических механизмов нарушений сердечного ритма. При этом одним из ключевых аспектов новой парадигмы антиаритмической терапии является поиск и воздействие

на «уязвимые» электрофизиологические параметры аритмий.

Проводящая система сердца (ПСС), генерирующая и распространяющая возбуждение по сердцу, а также согласующая работу его камер, представлена двумя узлами и многочисленными волокнами [4].

Главным является синоатриальный (СА) узел, который в физиологических условиях выступает водителем ритма. В нем спонтанно возникают потенциалы действия (ПД), распространяющиеся на предсердия и атриовентрикулярный (АВ) узел, от которого передаются далее по ПСС (пучок Гиса, правая и левая ножки пучка Гиса, их периферические разветвления). Управление ПСС осуществляется через взаимосвязь СА- и АВ-узлов с симпатическими и парасимпатическими нервами, а также с собственными нервами сердца.

К сердечным аритмиям в широком смысле относят изменения нормальной частоты, регулярности и источника возбуждения сердца, а также расстройства проведения импульса, нарушения связи и/или последовательности между активацией предсердий и желудочков.

Ниже приводится классификация электрофизиологических механизмов сердечных аритмий и их краткая характеристика [3].

I. Нарушения образования импульса:

1) изменение нормального автоматизма СА-узла; автоматическая активность замещающих водителей ритма;

2) аномальный автоматизм гипополяризованных специализированных и сократительных клеток;

3) триггерная (наведенная, пусковая) активность специализированных и сократительных клеток: ранние и задержанные постдеполяризации.

II. Нарушения проведения импульса (повторный вход – риэнтри):

– упорядоченное, макро-риэнтри;

– случайное риэнтри, микро-риэнтри, *leading circle*;

– отраженное, *reflected* риэнтри.

III. Комбинированные нарушения образования и проведения импульсов (парасистолическая активность).

Механизм риэнтри встречается значительно чаще остальных механизмов и означает циркуляцию возбуждения – периодическое движение волны возбуждения по повторяющимся или меняющимся со временем путям движения волны возбуждения в ткани миокарда. В зависимости от размеров контура циркуляции различают: 1) макро-риэнтри, или упорядоченное; 2) микро-риэнтри, или «случайное» (*рис. 1*) [22].

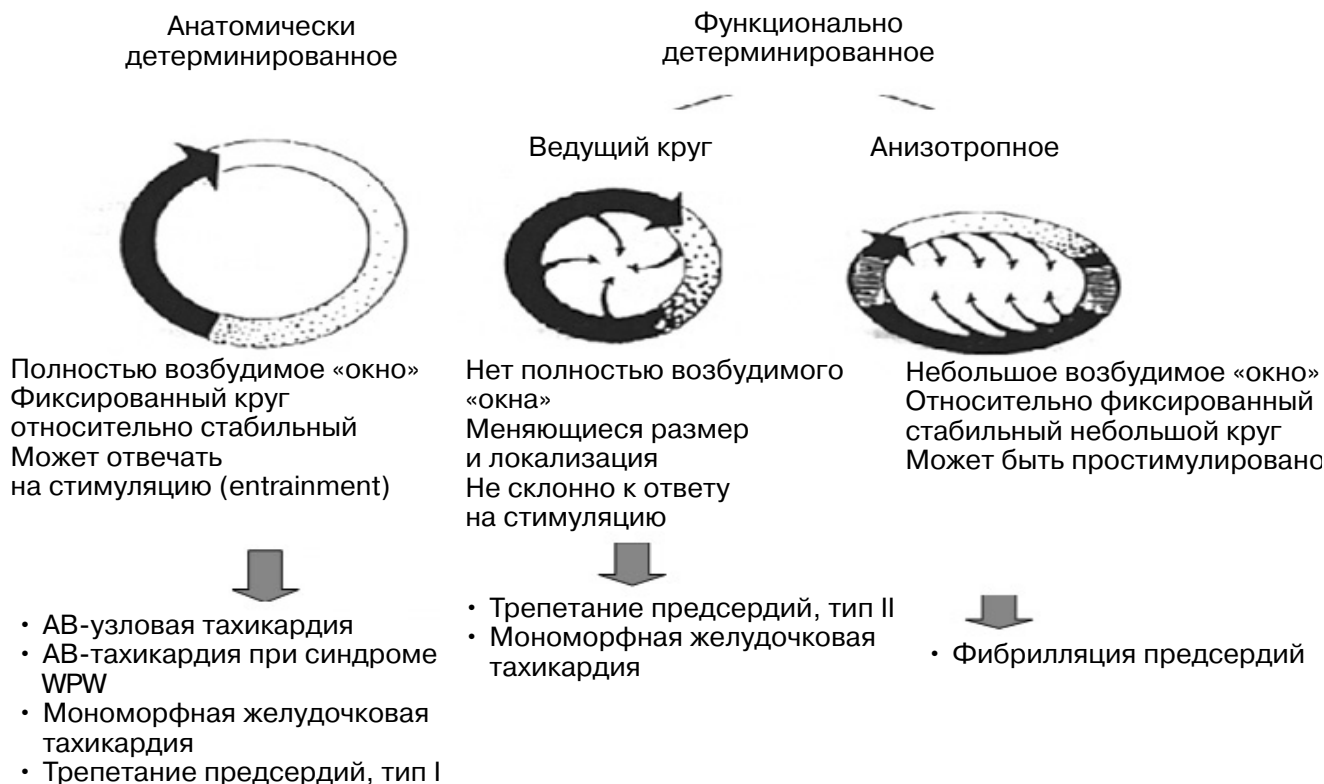


Рис. 1. Механизм повторного входа (риэнтри) [22].

Для формирования макро-риэнтри требуются условия: наличие устойчивой замкнутой петли, длина которой зависит от периметра анатомического невозбудимого препятствия, вокруг которого движется импульс; однонаправленная блокада проведения в одном из сегментов петли риэнтри; длина движущейся волны возбуждения должна быть короче длины петли; благодаря этому перед фронтом распространяющегося по кругу импульса имеется участок ткани, вышедший из состояния рефрактерности и восстановивший свою возбудимость («окно возбудимости»). Укорочение рефрактерного периода (РП) клеток, образующих петлю, способствует расширению «окна возбудимости», но не оказывает влияния на скорость распространения импульса и на частоту ритма. При значительном удлинении рефрактерности «окно возбудимости» может закрыться, циркулирующая волна наталкивается на участок, находящийся в состоянии функциональной рефрактерности, и движение импульса резко замедляется либо прекращается. Важную роль в формировании циркуляции возбуждения, кроме дополнительных путей проведения, играют продольная функциональная диссоциация АВ-узла, выступающая причиной АВ-узловых тахикардий; различия в рефрактерностях левой и правой ножек пучка Гиса, которые приводят к фасцикулярной желудочковой тахикардии (ЖТ). Описанный механизм макро-риэнтри лежит, как полагают, в основе трепетания предсердий, тип I.

При другой разновидности повторного входа – микро-риэнтри – движение импульса происходит по малому замкнутому кольцу, не связанному с каким-либо анатомическим препятствием. M. Allessie и соавторы [14] назвали эту движущуюся, вращающуюся систему термином *leading circle*, то есть «ведущий кружок», или ведущая петля микро-риэнтри, которая и определяет частоту возбуждения предсердий. Стимулирующий эффект движущейся волны оказывается достаточным, чтобы возбудить лежащий впереди участок миокарда, еще не вышедший из состояния функциональной рефрактерности. Длина ведущего круга оказывается равной длине возбуждения. Анизотропная структура волокон миокарда еще больше способствует возникновению аритмий по типу повторного входа. Свойства миокарда зависят от ориентации волокон. Проведение импульсов происходит быстрее в направлении вдоль волокон, чем поперек. По-видимому, многие сложные тахиаритмии, в частности, фибрилляции, связаны с механизмами микро-риэнтри.

В настоящее время существует множество классификаций ААП. Однако из них наибольшее практическое значение имеет классификация E. Vaughan Williams. В 1970 г. E. Vaughan Williams

предложил классификацию ААП, выделяющую три основных класса: I класс – блокаторы быстрых натриевых каналов; II класс – блокаторы β -адренорецепторов; III класс – препараты, замедляющие реполяризацию (увеличивающие продолжительность ПД) [39]. Вскоре в качестве дополнительного IV класса в нее были введены (B.N. Singh, 1972) блокаторы медленных кальциевых каналов [37]. Дальнейшие изменения были внесены D.C. Harrison в 1979 г., который разделил I класс блокаторов натриевых каналов на подклассы A, B и C [8]. В итоге была сформирована классификация, позволяющая разделить все известные в настоящее время антиаритмические средства на четыре класса [8, 37, 39].

Классификация антиаритмических препаратов [Vaughan Williams E., 1970; Singh B.N., 1972; Harrison D.C., 1979]

Класс I. Блокаторы «быстрых» натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)

Класс IA. Хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин

Подавляют быструю фазу деполяризации (угнетение фазы 0 ПД)

Замедляют скорость проведения возбуждения
Удлиняют реполяризацию.

Класс IB. Лидокаин, мексилетин, тримекаин, дифенин

Подавляют быструю фазу деполяризации в измененных тканях и мало влияют на нее в нормальных тканях

Укорачивают реполяризацию

Класс IC. Флекаинид, энкаинид, этацинин, морицинин, пропafenон, аллапинин

Значительно подавляют быструю фазу деполяризации

Значительно замедляют скорость проведения возбуждения

Оказывают малый эффект на реполяризацию

Класс II. Блокаторы β -адренергических рецепторов (β -адреноблокаторы, β -АБ)

Пропранолол, атенолол, метопролол

Оказывают симпатолитическое действие

Класс III. Блокаторы калиевых каналов
Амиодарон, d,l-соталол, дофетилид, ибутилид, азимилид, бретилий

Удлиняют реполяризацию

Класс IV. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

Верапамил, дилтиазем

Замедляют фазу 4 спонтанной деполяризации и замедляют проведение в тканях, зависимых от кальциевых токов

Одним из направлений лечения аритмий сердца является создание новых ААП, которые по

механизму действия не вкладываются в приведенную классификацию [2]. Эти вещества относятся к ААП V класса (алинидин, фалипамил, СМ-345, VL-FS49), они воздействуют непосредственно на СА-узел, уменьшая скорость медленной диастолической деполяризации в пейсмекерных клетках, и обладают антиаритмическим и антифибрилляторным действием.

Антиаритмические эффекты препаратов I класса реализуются через замедление деполяризации (снижение скорости проведения) в тканях с «быстрым» ответом, то есть в тех тканях, деполяризация которых обусловлена быстрым входом ионов натрия внутрь клетки (миокард предсердий, миокард желудочков, система Гиса – Пуркинье, аномальные тракты проведения). Противоритмическое действие препаратов II класса обеспечивается ингибированием симпатических влияний на сердце. Препараты III класса, замедляя реполяризацию, увеличивают продолжительность ПД и периода рефрактерности тканей сердца, что и лежит в основе их антиаритмической активности. Замедление деполяризации (снижение скорости проведения) в тканях с «медленным» ответом, то есть в тех тканях, деполяризация которых обусловлена медленным входом ионов кальция внутрь клетки (синусовый и атриовентрикулярный узлы), – механизм антиаритмического действия блокаторов «медленных» кальциевых каналов, составляющих IV класс ААП.

Данная классификация позволяет предусмотреть возможные побочные эффекты препаратов и предварительно сориентироваться в выборе средств антиаритмической терапии. Однако ААП оказывают более сложное влияние, зависящее от типа ткани, наличия или отсутствия ее повреждения, частоты ритма сердца, мембранного потенциала и целого ряда других факторов. Действие многих препаратов (амиодарон, соталол, пропафенон и др.) характеризуется эффектами двух или нескольких классов ААП. Неодинаковыми могут быть ионные механизмы действия препаратов одного и того же класса. В данную классификацию не вошли такие известные средства лечения нарушений ритма сердца, как сердечные гликозиды, соли калия и магния, аденозин.

Имеющиеся недостатки в классификации E. Vaughan Williams, невозможность точной классификации некоторых препаратов и учета многих эффектов ААП [9] привели к созданию патофизиологической классификации – Сицилианский гамбит. Процесс подбора антиаритмической терапии, основанный на концепции Сицилианского гамбита включает: 1) установление электрофизиологического механизма аритмии; 2) выявление критических компонентов аритмии (совокупности

функциональных и морфологических условий, необходимых для возникновения и поддержания аритмии); 3) установление уязвимого параметра аритмии (параметр, изменение которого купирует и предотвращает аритмию); 4) определение молекулярных клеточных мишеней на уровне клеточной мембраны (мембранные каналы и трансмембранные ионные токи, рецепторы и ионные насосы). Одно из главных положений Сицилианского гамбита сводится к тому, что нейрогуморальные воздействия и фармакологические средства действуют на три типа мишеней: ионные каналы, рецепторы и ионно-обменные системы. Другое принципиально важное положение – при каждом виде аритмий есть лишь один параметр, воздействие на который приводит к антиаритмическому эффекту с минимальным побочным действием. Это так называемый уязвимый параметр (УП). Правильное определение УП и мишеней позволяет достигнуть максимального терапевтического действия с минимальными побочными действиями [36].

Для риэнтри, при котором между фронтом волны возбуждения и «хвостом» рефрактерности есть небольшой зазор, УП служит рефрактерность, а мишенями – ионные каналы, которые ее определяют. При циркуляции волны возбуждения с большим зазором между передним и задним фронтом возбуждения воздействия должны быть направлены на зону односторонней блокады, которая должна стать зоной двусторонней блокады, и тогда риэнтри прекратится. В этом случае мишенями должны быть ионные каналы, ответственные за одностороннюю блокаду. Уменьшение калиевой проводимости может привести к двусторонней блокаде и прекращению риэнтри. При триггерной активности УП служат ранние или поздние постдеполяризации, а мишенями – ионные каналы и токи (натриевые, кальциевые и калиевые), ответственные за формирование постдеполяризий [8].

Антиаритмические препараты I класса обладают свойством блокировать «быстрые» натриевые каналы. Анализ ряда исследований показал, что эффективные ААП нередко вызывают проаритмогенные эффекты, а в отдельных случаях могут являться непосредственной причиной смерти. Так, в исследовании CAST [31] оценивали эффективность энкаинида и флекаинида в отношении подавления желудочковых аритмий (ЖА) у больных после инфаркта миокарда (ИМ). В CAST II [21] определяли эффективность морицизина у пациентов с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40 %, перенесших ИМ. Данные исследования показали, что несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол (ЖЭ),

энкаирид, флекаирид и морицизин увеличивали общую смертность и частоту внезапной смерти (ВС), особенно в первые три месяца после ИМ, и это объяснялось проаритмогенным воздействием препаратов. Другие препараты IC класса не были изучены в этих исследованиях.

Антиаритмики I класса рекомендуются, главным образом, больным без органического поражения сердца. Что же такое органическое поражение сердца? К ним относятся выраженные признаки сердечной недостаточности (СН), ФВ ЛЖ менее 40 %, острые формы ишемической болезни сердца (ИБС), гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) более 1,4 см. Артериальная гипертензия (АГ), хронические формы ИБС, пороки сердца и др. не являются противопоказанием к назначению этих средств, если не приводят к указанным выше изменениям. Показаниями к назначению антиаритмиков I класса являются: купирование пароксизма тахикардии; купирование и профилактика жизнеопасных аритмий в случае неэффективности других препаратов; профилактика плохо переносимых аритмий с благоприятным прогнозом. Частота проаритмогенных эффектов: IA класс – 5–8 % (определенные); IB класс – 7–19 % (определенные); IC класс – 12–20 % (определенные); II класс – 9 % (возможные); III класс – 5 % [9]. Факторами, предрасполагающими к развитию мономорфной ЖТ, являются: постинфарктный кардиосклероз и другие органические поражения сердца; ЖТ в анамнезе; хроническая СН (ХСН); высокие дозы антиаритмиков IC класса (дозозависимый проаритмический эффект). К факторам, предрасполагающим к развитию тахикардии «пируэт», относятся следующие: наличие органического поражения сердца; брадикардия; частая ЖЭ, «пируэт» в анамнезе; удлиненный интервал QT; гипокалиемия, гипомagnesемия; терапия диуретиками; женский пол, пожилой возраст [7].

По-прежнему оправданным остается разделение всех препаратов I класса на подклассы А, В и С.

IA класс ААП (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин)

Механизм действия данной подгруппы характеризуется: 1) выраженным угнетением фазы быстрой деполяризации (фазы 0) за счет блокады натриевых каналов; 2) замедлением процессов реполяризации за счет угнетения выходящих калиевых токов. Это приводит к замедлению проведения в тканях с «быстрым» ответом, а также к увеличению продолжительности ПД и удлинению рефрактерных периодов.

Хинидин и дизопирамид обладают выраженным действием на сердце через изменение его автономной регуляции. Хинидин может ускорять

синусовый ритм и АВ-проводимость благодаря холинолитическому действию или рефлекторному усилению симпатической активности вследствие α -адреноблокирующего эффекта препарата.

Механизм действия антиаритмиков IA класса представлен на *рис. 2* [22].

Показания к применению. Препараты IA класса применяют при предсердной (ПЭ) и желудочковой (ЖЭ) экстрасистолии, предсердной (ПТ) и желудочковой (ЖТ) тахикардии, фибрилляции (ФП) и трепетании (ТП) предсердий. Побочные эффекты: расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT; полиморфная ЖТ типа *torsade de pointes* (1–3 %); увеличение желудочковых сокращений при лечении ФП и ТП; артериальная гипотензия; диарея (у 30 % пациентов, принимающих хинидин); аутоиммунная тромбоцитопения; люпус-синдром (прокаинамид); гастроинтестинальный синдром.

IB класс ААП (лидокаин, мексилетин, токаинид, фенитоин)

Механизм действия данной подгруппы характеризуется угнетением быстрого входящего натриевого тока, но при этом ААП класса IB блокируют как открытые, так и инактивированные натриевые каналы. Действие препаратов наиболее выражено в частично деполяризованных клетках (при ишемии) и при высокой частоте ритма. При предсердных аритмиях препараты класса IB не эффективны.

Механизм действия антиаритмиков IB класса представлен на *рис. 3* [22].

Показания к применению. Препараты класса IB способны устранять аритмии, обусловленные нормальным и патологическим автоматизмом, а также повторным входом волны возбуждения в миокарде желудочков и системе Гиса – Пуркинье. Побочные эффекты: эпилептические приступы (при быстром введении лидокаина); неврологические (тремор, дизартрия, головокружение); желудочно-кишечные расстройства; гематологические (тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, лимфома и болезнь Ходжкина.)

IC класс ААП (флекаирид, пропafenон, морицизин, этацизин, аллапинин)

Механизм действия препаратов этого класса – резко выраженное угнетение скорости деполяризации и амплитуды фазы 0 ПД в тканях с «быстрым» ответом. Следствием этого служит значительное замедление проведения и снижение возбудимости в системе Гиса – Пуркинье, миокарде предсердий и желудочков. Известна также способ-

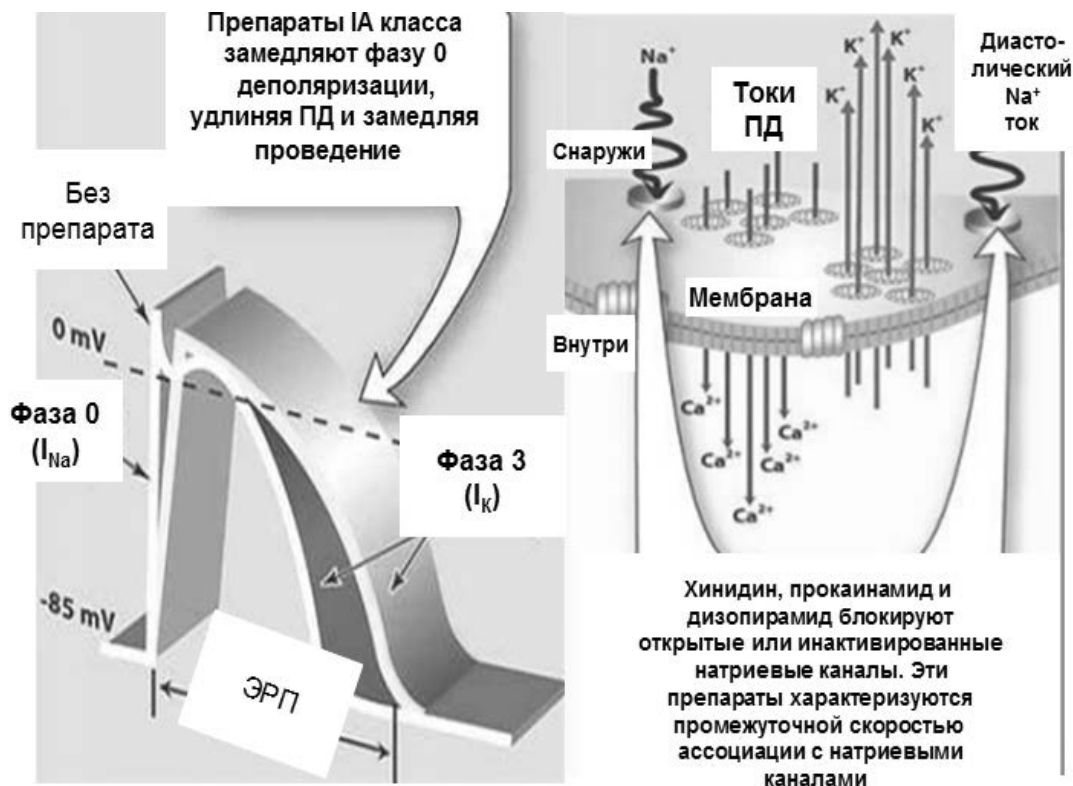


Рис. 2. Механизм действия антиаритмиков IA класса [22]. ПД – потенциал действия; ЭРП – эффективный рефрактерный период.

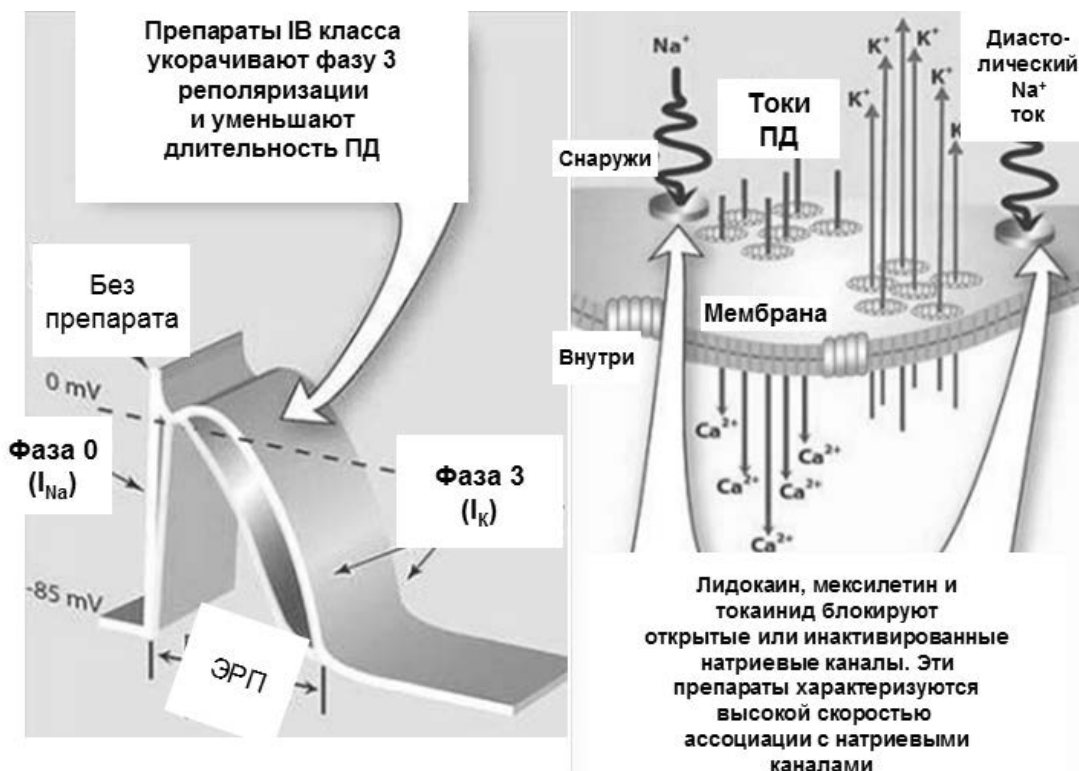


Рис. 3. Механизм действия антиаритмиков класса IB [22].

ность данных препаратов блокировать кальциевые каналы, то есть замедлять деполяризацию и скорость проведения в тканях с «медленным» ответом (СА- и АВ-узлы). Следовательно, препараты IC класса замедляют процессы проведения возбуждения во всех тканях сердца. Эти средства, замедляя фазу 4 ПД, также способны угнетать автоматическую активность клеток сердца.

Механизм действия антиаритмиков IC класса представлен на рис. 4 [22].

В терапевтических концентрациях препараты IC класса не оказывают значимого влияния на частоту сокращений сердца (ЧСС), однако их применение сопровождается увеличением продолжительности интервала PQ и комплекса QRS на ЭКГ при отсутствии значимых изменений длительности интервала QT. Безопасным считают удлинение интервала PQ под действием препаратов класса IC до 300 мс и продолжительности комплекса QRS до 160 мс [8].

Показания к применению. Спектр представленных электрофизиологических эффектов препаратов IC класса обеспечивает эффективность их применения при лечении больных с ПЭ и ЖЭ, с ПТ и ЖТ, с ФП и ТП, с реципрокными наджелудочковыми тахикардиями. Побочные эффекты: СА-блокада, остановка СА-узла, нарушения внутрижелудочковой проводимости и АВ-блокады

дистального типа, нарушения координации, диплопия, проаритмогенные желудочковые эффекты (у больных со структурными изменениями миокарда).

ФП является наиболее распространенной устойчивой аритмией, встречающейся в клинической практике [27, 29, 40]. Одним из вариантов лечения ФП является терапия, направленная на восстановление и поддержание синусового ритма (СР), то есть на достижение контроля ритма. Считается, что такое лечение может замедлить прогрессирование заболевания за счет торможения структурного/электрофизиологического ремоделирования предсердий, облегчить симптомы аритмии и предотвратить снижение сердечной функции у пациентов с ФП [13, 25]. Одним из ААП, рекомендуемых действующими руководствами для применения с целью контроля ритма, является ААП класса IC флекаинид [18].

В основе антиаритмического эффекта флекаинида лежит выраженное угнетение быстрых натриевых каналов сердца, обеспечивающее существенное замедление внутрисердечной проводимости, что способствует конверсии аритмии и удержанию СР. К тому же, блокада натриевых каналов снижает внеклеточное накопление ионов кальция, что уменьшает выраженность окислительного стресса и является одним из механизмов профилактики

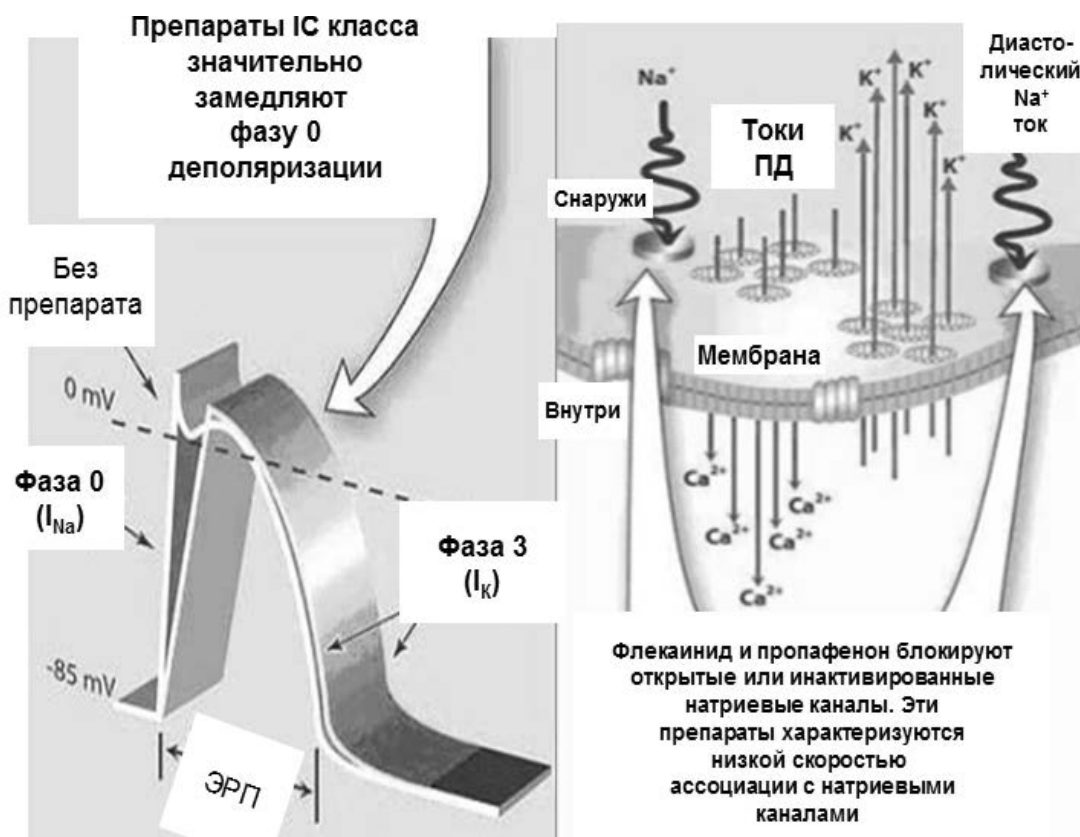


Рис. 4. Механизм действия антиаритмиков IC класса [22].

электрофизиологического/структурного ремоделирования предсердий при ФП [23]. Кроме того, препарат демонстрирует угнетение открытых калиевых каналов, в частности подавление быстрого компонента тока задержанного выпрямления, а также блокаду открытия рианодинных рецепторов. Последнее свойство флекаинида делает возможным его применение для терапии катехоламинергической полиморфной ЖТ – наследственного заболевания, связанного с мутацией генов рианодинных рецепторов или калсеквстрина, повышающего риск ВС [30].

Как и другие ААП класса IC, флекаинид обладает потенциальным проаритмическим эффектом, способным привести к развитию желудочковой тахикардии или ТП с АВ-проводимостью 1 : 1. Прогнозируемая частота развития ТП составляет, по разным данным, от 3,5 до 5 %. Это осложнение часто связано с активацией адренергической системы, а для защиты от него совместно с флекаинидом могут назначаться препараты, блокирующие АВ-проводимость, такие как β -адреноблокаторы, дилтиазем или верапамил. Частота развития ЖА у пациентов, получающих флекаинид по поводу ФП, составляет менее 3 %, при этом такой побочный эффект редко наблюдается у пациентов без структурной патологии сердца, ИБС или электролитных нарушений [16]. Из-за отрицательного инотропного эффекта, свойственного флекаиниду, у пациентов с СН, ИБС и сниженной ФВ ЛЖ возможно дополнительное снижение ФВ ЛЖ, уменьшение ударного индекса и повышение давления в правом предсердии и давления заклинивания легочных капилляров, что объясняет необходимость отказаться от использования препарата у этих категорий больных.

В объединенном анализе восьми исследований, проведенном Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), применение флекаинида при недавно развившемся эпизоде ФП восстанавливало СР у 52–95 % пациентов, при этом по доле пациентов с успешной кардиоверсией (КВ) флекаинид был эффективнее прокаинамида, пропafenона и контрольной терапии, включавшей применение плацебо, верапамила, дилтиазема и дигоксина, и столь же эффективным, как амиодарон [28]. Помимо перечисленных исследований, проводилось изучение так называемой стратегии «таблетка в кармане», предполагающей амбулаторный самостоятельный прием пациентом однократной пероральной дозы флекаинида 200–300 мг (или пропafenона 450–600 мг) для прекращения недавно развившегося эпизода ФП. В исследовании P. Alboni и соавторов [12], включавшем пациентов без тяжелых заболеваний сердца, ранее хорошо перенесших прием пероральных доз препарата в

условиях стационара, стратегия «таблетка в кармане» привела к восстановлению СР в 94 % эпизодах аритмии (эффективность пропafenона и флекаинида была эквивалентной).

Применение флекаинида в качестве препарата для длительной терапии с целью профилактики рецидивов ФП (100–150 мг 2 раза в сутки, перорально) изучалось в исследованиях, сравнивавших эффективность флекаинида с плацебо или другими ААП. Анализ опубликованных данных позволяет предположить, что флекаинид может быть эффективнее целого ряда других ААП в способности поддерживать СР после КВ. Метаанализ клинических исследований препарата с оценкой эффективности в сохранении СР показал, что частота ответа на лечение флекаинидом составляет 65 и 49 % при краткосрочном и длительном приеме препарата, и подтвердил устойчивость лечебного эффекта флекаинида [24]. Что касается развития побочных эффектов, то при длительном приеме флекаинид переносится лучше, чем соталол, и реже вызывает развитие нежелательных явлений по сравнению с пропafenоном (частота рецидивов: флекаинид – 38 %, пропafenон – 61 %). Частота развития ЖА у пациентов, получающих флекаинид, составляет менее 3 %. По данным метаанализа E. Pritchett и соавторов [32], смертность среди пациентов, принимающих флекаинид, ниже показателя смертности в общей популяции пациентов с ФП. Анализ национального регистра Дании (n=151 500) не обнаружил взаимосвязи между антиаритмической терапией (флекаинид, пропafenон, соталол и амиодарон) и повышением риска смерти, подтвердив, что при правильном отборе пациентов эта терапия не связана с повышением смертности [15].

Для медикаментозной КВ могут быть использованы различные препараты. Вернакалант зарегистрирован Европейским агентством по лекарствам для восстановления СР у взрослых пациентов с недавно развившейся ФП (≤ 7 дней у нехирургических пациентов; ≤ 3 дней у хирургических пациентов) [26, 35]. В прямом сравнительном исследовании AVRO (проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование вернакаланта и амиодарона у пациентов с недавно развившимся приступом ФП) вернакалант по эффективности превосходил амиодарон (восстановление ритма у 51,7 и 5,7 % пациентов, соответственно, в течение 90 мин после начала лечения; $p < 0,0001$) [17]. Вернакалант вводят внутривенно (3 мг/кг в течение 10 мин). При необходимости через 15 мин проводят вторую инфузию (2 мг/кг в течение 10 мин). Необходимо контролировать ЭКГ и показатели гемодинамики. При необходимости после введения вернакаланта может быть выполнена

электрическая КВ. Препарат не противопоказан пациентам со стабильной ИБС, АГ и умеренной СН. В клинической практике препарат может применяться для быстрого восстановления ритма у пациентов с недавно развившимся приступом ФП, ассоциированной с АГ, ИБС, легкой или умеренной СН (I–II функционального класса (ФК) по NYHA). Противопоказания к назначению вернакаланта следующие: систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст., тяжелый аортальный стеноз, СН III–IV ФК, острый коронарный синдром в течение предыдущих 30 дней или удлинение интервала QT.

Менее изучены фармакологические эффекты и клиническая эффективность пропafenона, который также относится к препаратам IC класса, однако обладает свойствами β -адреноблокатора и блокатора кальциевых каналов. Основным электрофизиологическим эффектом пропafenона является выраженное торможение трансмембранных натриевых каналов [33]. Как блокатор натриевых каналов, он уменьшает максимальную скорость (V_{max}) быстрой деполяризации (фаза 0) ПД клеток миокарда предсердий и желудочков, а также волокон Пуркинье. Пропafenон оказывает незначительное влияние на процессы реполяризации и трансмембранный потенциал покоя. Вызываемая пропafenоном блокада натриевых каналов зависит от концентрации препарата и наиболее выражена в ишемизированной ткани. Подавление V_{max} тем больше, чем выше частота сердечного ритма.

Пропafenон блокирует как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы и не обладает внутренней симпатомиметической активностью. Брадикардическое действие пропafenона и его способность замедлять предсердно-желудочковую проводимость связаны не только с блокадой β -адренорецепторов, но и с блокадой медленных кальциевых каналов СА- и АВ-узлов. Пропafenон может блокировать калиевые каналы, по которым в период реполяризации ионы калия выходят из кардиомиоцитов. Как и другие ААП IC класса, пропafenон удлиняет ЭРП миокарда предсердий, желудочков и волокон Пуркинье, а также клеток синусового узла. Изменения ЭРП обычно параллельны изменениям длительности ПД энантиомеров пропafenона. Они оказывают одинаковое влияние на ЭРП и длительность ПД желудочков [6]. Таким образом, наряду с блокадой натриевых каналов, пропafenон оказывает существенное влияние на активность β -адренергических рецепторов, а также калиевых и кальциевых каналов. Иными словами, пропafenон, будучи ААП IC класса, обладает также свойствами ААП II, III и IV классов, то есть, частично является β -АБ, блокатором калиевых каналов и антагонистом кальция.

Пропafenон является высокоэффективным препаратом для восстановления и удержания СР у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП [10]. Учитывая доказанную безопасность пропafenона при назначении внутрь, его можно использовать для купирования пароксизмов ФП в амбулаторных условиях [19]. У пациентов с ЖА подход к назначению пропafenона должен быть индивидуальным, с учетом их тяжести и наличия органической патологии сердца. У пациентов с ЖЭ и «пробежками» ЖТ пропafenон эффективно подавляет эти нарушения ритма. У больных со злокачественными ЖА применение пропafenона ограничено из-за умеренной эффективности и риска проаритмии. Пропafenон не может применяться у пациентов с низкой ФВ ЛЖ [1].

Абсолютными противопоказаниями к назначению пропafenона являются: застойная СН, кардиогенный шок, выраженная брадикардия, СА-блокада и АВ-блокада I–II степени, синдром слабости синусового узла, клинически значимые нарушения электролитного баланса, тяжелые обструктивные заболевания легких, выраженная гипотония.

Этацизин относят к фенотиазиновым производным [8], и его механизм действия характеризуется поливалентным воздействием на различные участки сердца: 1) повышает порог фибрилляции предсердий и желудочков; 2) уменьшает спонтанную диастолическую деполяризацию эктопических очагов; 3) замедляет проведение возбуждения по ПСС; 4) оказывает умеренный отрицательный инотропный эффект; 5) антихолинергическое действие. Показаниями к его применению являются: наджелудочковая и желудочковая ЭС, пароксизмы ФП и ТП, наджелудочковой тахикардии (в том числе при синдроме преждевременного возбуждения желудочков) и ЖТ. К основным противопоказаниям к назначению этацизина относятся следующие: 1) выраженные нарушения проводимости (в том числе СА-блокада, АВ-блокада II–III степени при отсутствии искусственного водителя ритма); 2) нарушения внутрижелудочковой проводимости; 3) наличие выраженной ГЛЖ; 4) наличие постинфарктного кардиосклероза; 5) кардиогенный шок и выраженная артериальная гипотензия; 6) ХСН II и III ФК; 7) выраженные нарушения функции печени и/или почек; 8) одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы, ААП IC и IA класса.

Все ААП IC класса обладают проаритмогенным эффектом: увеличение общего числа ЖЭ более чем в 2 раза и парных ЖЭ – более чем в 4 раза; увеличение частоты коротких (до 15 с) эпизодов ЖТ более чем в 10 раз; увеличение частоты ритма при пароксизмах ЖТ более чем на 20 в 1 мин; появление новых вариантов ЖТ и ФЖ;

прогрессирующее ухудшение внутрижелудочковой проводимости с трансформацией в ЖТ и ФЖ. Предвестником проаритмогенного эффекта препаратов IC класса является ухудшение внутрижелудочковой проводимости (расширение комплекса QRS до 0,16–0,24 с).

II класс антиаритмических препаратов – β -АБ

При сравнительном изучении клинической эффективности ААП установлено, что β -АБ обладают средневывраженной активностью в подавлении нарушений ритма сердца [2]. Тем не менее β -АБ оказывают мощное кардиопротекторное действие в определенных клинических ситуациях, ибо они относятся к тем препаратам, во время применения которых доказано статистически значимое уменьшение частоты ВС. β -АБ существенным образом отличаются друг от друга целым рядом характеристик. Важнейшее значение имеют селективность блокады β -адренорецепторов, наличие или отсутствие дополнительной α -адреноблокирующей активности, вазодилатирующих свойств, наличие или отсутствие собственной симпатомиметической активности и др. [8].

Классификация β -адреноблокаторов:

IA – некардиоселективные β -АБ (блокируют β_1 - и β_2 -адренорецепторы) обладают мембраностабилизирующим действием без внутренней симпатомиметической активности (пропранолол, соталол, тимолол, надолол).

IB – некардиоселективные β -АБ (блокируют β_1 - и β_2 -адренорецепторы) имеют мембраностабилизирующее действие с внутренней симпатомиметической активностью (тразикор, пиндолол, алпронолол, лабетолол).

IIA – кардиоселективные β -АБ (блокируют β_1 -адренорецепторы) без внутренней симпатомиметической активности (атенолол, метопролол, эсмолол, карведилол, небиволол, бисопролол).

IIB – кардиоселективные β -АБ (блокируют β_1 -адренорецепторы) с внутренней симпатомиметической активностью (ацебуталол, талинолол, целипролол).

IIIA – некардиоселективные β -АБ (блокируют β_1 - и β_2 -адренорецепторы) с вазодилатирующим действием (пиндолол, лабетолол, буциндолол, нипрадилол).

IIIB – кардиоселективные β -АБ (блокируют β_1 -адренорецепторы) с вазодилатирующим эффектом (карведилол, небиволол, целипролол).

Основное свойство препаратов этого класса – способность блокировать симпатические влияния

на сердце. Известно, что повышение активности симпатической нервной системы и повышение уровня катехоламинов в крови может служить важным фактором возникновения различного рода нарушений сердечного ритма. И, наоборот, ингибирование эффектов симпатических нейромедиаторов может уменьшать частоту развития этих нарушений или полностью устранять некоторые сердечные аритмии.

Основной электрофизиологический эффект β -АБ – подавление тока I_f , что приводит к замедлению фазы спонтанной диастолической деполяризации (фазы 4), то есть к угнетению автоматической активности прежде всего пейсмекерных клеток синусового узла, а также других центров автоматизма, что проявляется снижением ЧСС. В обычных дозах β -АБ не оказывают значимого влияния на скорость деполяризации и величины РП нормальных клеток миокарда предсердий, желудочков и системы Гиса – Пуркинье. В этой связи препараты данного класса обычно имеют низкий уровень антиаритмической эффективности в отношении предсердных и желудочковых нарушений ритма сердца. Исключение составляют те клинические ситуации, когда появление нарушений ритма сердца обусловлено действием катехоламинов и повышением симпатической активности. У таких больных β -АБ реализуют свое антиаритмическое действие через ингибирование потенциально аритмогенных электрофизиологических сдвигов, индуцируемых катехоламинов, таких как как нарастание ЧСС, укорочение периода рефрактерности, улучшение проводимости за счет увеличения скорости деполяризации мембраны, появление и увеличение амплитуды постдеполяризации. Классическими примерами таких ситуаций служат ишемия миокарда и ИМ, гипертиреоз, феохромоцитома и группа больных с врожденными (адренергически зависимыми) синдромами удлиненного интервала QT. У последних β -АБ способны ускорять процессы реполяризации, укорачивать ПД и интервал QT на ЭКГ, предупреждая развитие опасных ЖА. Кроме того, β -АБ способны уменьшать дисперсию реполяризации, особенно в ишемизированном или фиброзно измененном миокарде, что влечет за собой повышение порога фибрилляции.

В высоких концентрациях β -АБ (пропранолол) оказывают блокирующее действие на натриевые каналы, замедляя тем самым фазу быстрой деполяризации, и проявляют, таким образом, свойства ААП I класса. Известно, что интенсивность медленного входящего тока ионов кальция существенно зависит от активности симпатических влияний на сердце. Ингибирование этих влияний с помощью β -АБ приводит к угнетению кальциевого тока и, таким образом, к снижению скорости деполяризации и проведения в тканях с «медлен-

ным» ответом, прежде всего в АВ-узле. β -АБ увеличивают и ЭРП этой структуры.

Показания к применению. β -АБ успешно применяют у больных с ПТ, ФП и ТП с целью снижения частоты желудочкового ритма. Совместное применение дигиталиса и β -АБ более эффективно для контроля частоты желудочкового ритма при ФП, чем монотерапия дигиталисом. β -АБ с успехом применяют для профилактики пароксизмов АВ-узловой реципрокной тахикардии и тахикардий при синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта (ВПУ). У последней категории больных эффективно сочетание β -АБ с препаратами IA или IC классов, угнетающими проведение и повышающими ЭРП дополнительных путей проведения.

При желудочковых нарушениях ритма сердца применение β -АБ может быть эффективным, если обнаруживают, что пусковой фактор аритмии – эмоциональная или физическая нагрузка. У части пациентов с ИБС β -АБ могут уменьшать количество ЖЭ за счет влияния на ишемию. β -АБ – препараты выбора в профилактике ЖТ, связанных с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. β -АБ (исключая препараты с внутренней симпатомиметической активностью) получили широкое применение у постинфарктных больных для снижения риска развития ФЖ и ВС. Механизм этого действия может быть связан с антиишемическим эффектом β -АБ, влиянием на автономную регуляцию сердца, с прямым антиаритмическим эффектом, с повышением порога ФЖ или с комбинацией этих факторов.

Побочные эффекты: артериальная гипотония, синусовая брадикардия, АВ-блокада, усугубление застойной СН, ухудшение течения бронхиальной астмы и хронических бронхообструктивных заболеваний, синдром Рейно, повышение риска развития гипогликемии у больных инсулинозависимым сахарным диабетом, бессонница, сексуальные расстройства.

III класс антиаритмических препаратов

Представители – амиодарон, соталол, бретилия тозилат, дофетилид, ибутилид, азимилид, дронедазон, нибентан.

Механизм действия – существенное замедление реполяризации без изменения скорости деполяризации. Такой характер действия обнаруживается как в отношении тканей с «быстрым» ответом, так и в отношении тканей с «медленным» ответом. Удлинение периода реполяризации под действием этих препаратов приводит к увеличению продолжительности ПД и соответствующему возрастанию значений РП. Такой характер действия реализуется через блокаду выходящих калиевых токов, участвующих в формировании фаз 2 и 3 ПД. В то же время лекарственные препараты, относимые к III классу ААП, не угнетают проведение возбуждения в тканях из-за отсутствия влияния на скорость деполяризации.

Механизм действия антиаритмиков III класса представлен на рис. 5 [22].

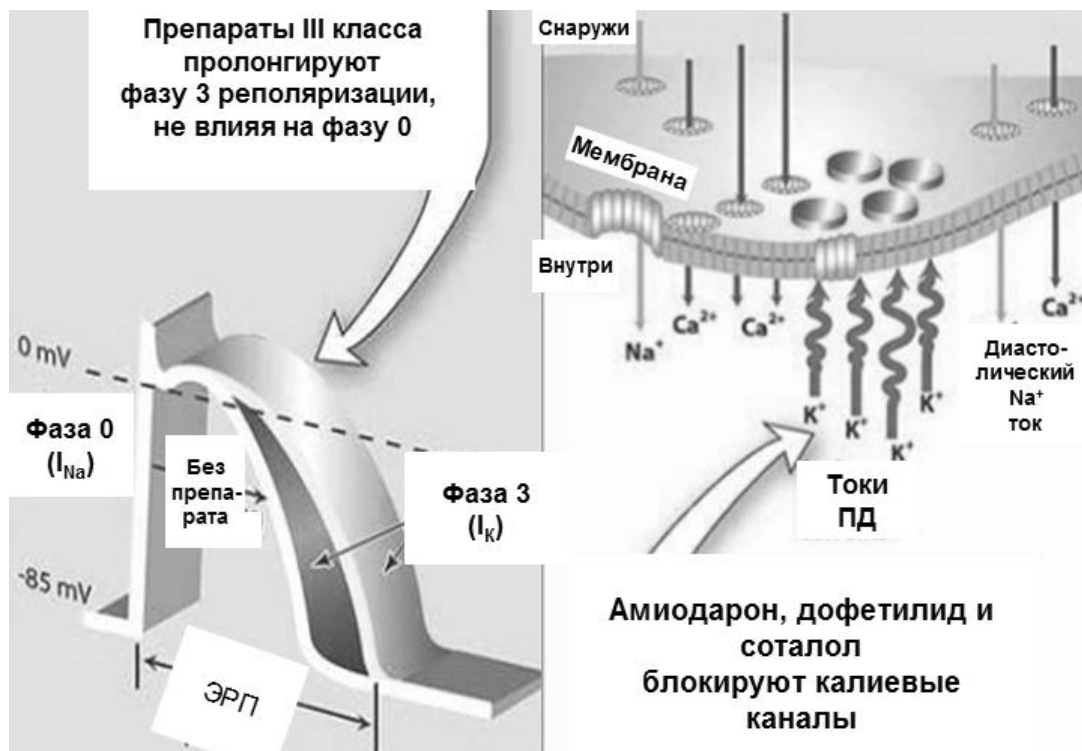


Рис. 5. Механизм действия антиаритмиков III класса [22].

Важно подчеркнуть, что существенное удлинение интервала QT, обусловленное замедлением реполяризации, может быть сопряжено с появлением ранних постдеполяризаций, способных инициировать механизм триггерной активности, лежащий в основе полиморфной ЖТ типа *torsade de pointes*. Это положение характерно и для препаратов класса IA. Большинству ААП III класса свойствен феномен обратной частотной зависимости, который заключается в том, что действие ААП более выражено при редком ритме сердца, чем при частом. Это значит, что на фоне брадикардии более значимым будет удлинение интервала QT под действием ААП III класса и более значимым будет риск развития проаритмогенного действия в виде ЖТ типа *torsade de pointes*.

Амиодарон, являясь препаратом III класса, сочетает в себе широкий спектр эффектов, свойственных другим классам ААП. Амиодарон содержит йод и является структурным аналогом тиреоидных гормонов, активно вмешивается в секреторную функцию щитовидной железы, приводит и подавляет конверсию T_4 в T_3 , понижает чувствительность нуклеарных рецепторов к тиреоидным гормонам. Его антиаритмический эффект обусловлен несколькими механизмами: 1) тормозит выход ионов калия во время фазы реполяризации, увели-

чивая продолжительность РП всех возбудимых тканей сердца; 2) кратковременно блокирует инактивированные натриевые каналы; 3) неконкурентный ингибитор α - и β -адренорецепторов; 4) блокирует медленный входящий кальциевый ток. Блокада входа ионов кальция служит важным фактором снижения риска развития ЖТ типа *torsade de pointes* при использовании амиодарона по сравнению с риском ее развития при применении других ААП III класса [38].

Побочными эффектами кордарона являются: кордарон-индуцированный гипертиреоз, гипотиреоз, пневмониты, бессимптомное повышение печеночных трансаминаз, фотосенсибилизация, микроотложения промеланина и липофусцина в эпителии роговицы, двоение в глазах, зуд, сухость глаз. Амиодарон является единственным ААП, разрешенным для применения у больных с дисфункцией ЛЖ и ХСН, а также имеет доказанную способность снижать смертность у лиц с кардиальной патологией и ЖА. Амиодарон следует рассматривать как препарат выбора в сохранении синусового ритма у пациентов с наличием органического заболевания сердца (дисфункция ЛЖ, ХСН, АГ и существенная гипертрофия ЛЖ, ИБС) и ФП. В сравнительном исследовании СТАФ амиодарон в средней дозе 186 мг/сут был в 2 раза более эффек-

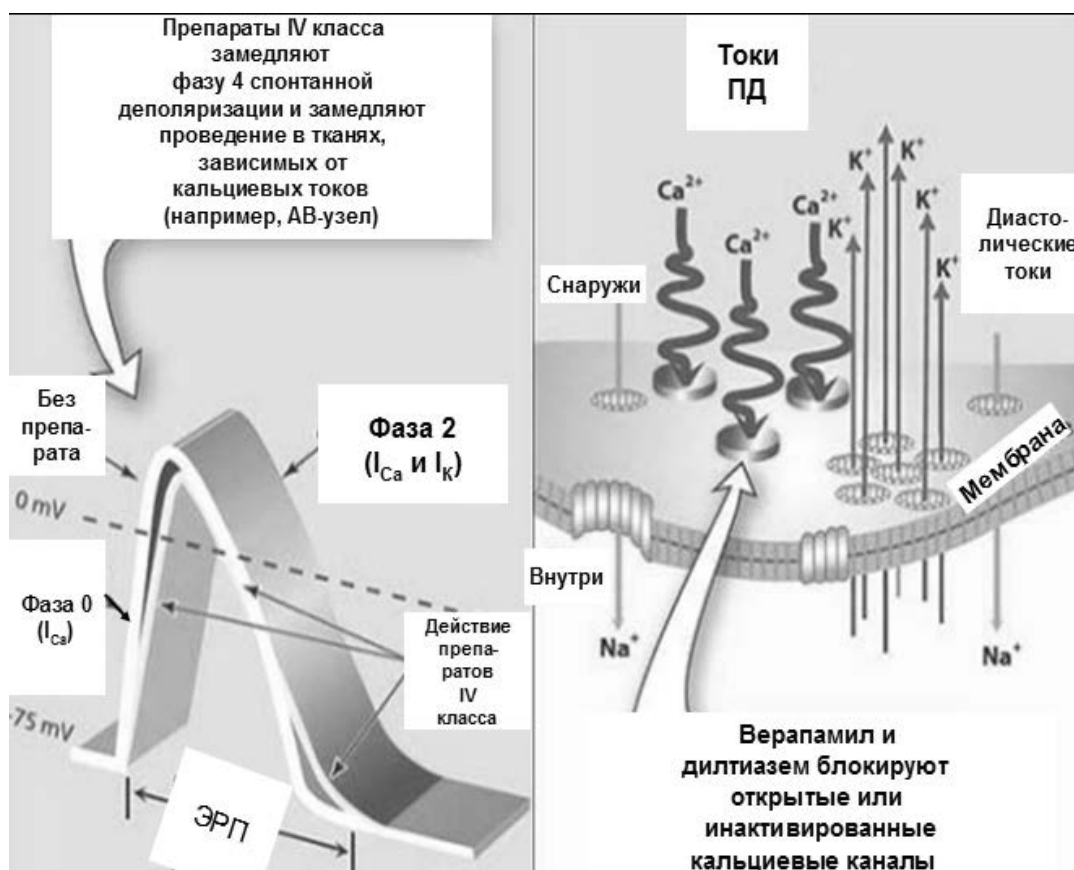


Рис. 6. Механизм действия антиаритмиков IV класса [22].

тивен, чем соталол или пропafenон [34]. В исследовании AFFIRM (2002) амиодарон был самым эффективным препаратом в сохранении синусового ритма у больных с ФП в течение 1 года лечения по сравнению с препаратами I класса и соталолом [11].

Соталол блокирует калиевые каналы, увеличивая продолжительность реполяризации. Лево-вращающий изомер оказывает β -адреноблокирующее действие. Однако, в отличие от β -адреноблокаторов и амиодарона, соталол не служит средством первичной профилактики ВС у лиц, переживших ИМ. Побочные эффекты: усугубление синусовой брадикардии, нарушения АВ-проводимости, ЖТ типа torsade de pointes.

IV класс антиаритмиков – блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем)

Механизм действия: снижают скорость деполяризации, максимальный диастолический потенциал и амплитуду ПД в клетках синусового и АВ-узлов. Замедляют проведение и увеличивают продолжительность рефрактерных периодов АВ-узла. Внутривенное введение верапамила противопоказано пациентам с артериальной гипотонией, низкой ФВ ЛЖ, сердечной недостаточностью, синдромом слабости синусового узла, нарушения-

ми АВ-проведения, синдромом ВПУ в сочетании с фибрилляцией/трепетанием предсердий; ЖТ (кроме чувствительных к верапамилу вариантов).

Механизм действия препаратов IV класса представлен на *рис. 6* [22].

Дигоксин обладает положительным инотропным действием, обусловленным увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция, повышает активность парасимпатических влияний на сердце, укорачивает ЭРП аномальных путей, что делает его применение опасным у больных с синдромом ВПУ, страдающих ФП. Гликозидная интоксикация проявляется ЖА, тошнотой, психическими нарушениями, нечеткостью зрения, ксантопсией.

Таким образом, антиаритмическая терапия является одним из важнейших разделов практической кардиологии. Представленные данные свидетельствуют о том, что аритмология достигла значительных успехов в области назначения ААП различных классов, позволила углубить наши терапевтические действия и предсказывать эффективность коррекции сложных нарушений сердечного ритма. Знание клинической фармакологии антиаритмиков дает возможность дифференцированно применять эту группу препаратов, мониторировать их эффективность и побочные действия, учитывая при этом индивидуальные особенности организма.

Конфликта интересов нет.

Авторы внесли равноценный вклад в подготовку и написание данной статьи.

Литература

1. Ардашев В.Н. Лечение нарушений сердечного ритма / В.Н. Ардашев, А.В. Ардашев, В.И. Стеклов.– М.: ИД Медпрактика-М, 2005.– 228 с.
2. Денисюк В.И. Лечение аритмий: пути повышения эффективности и безопасности антиаритмических препаратов / В.И. Денисюк, Г.В. Дзяк, В.М. Мороз.– Винница: ГП ГКФ, 2005.– 640 с.
3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Руководство для врачей / М.С. Кушаковский, Ю.Н. Гришкин.– СПб: Фолиант, 2014.– 720 с.
4. Нарушения сердечного ритма и проводимости. Руководство для врачей / Под ред. В.Н. Коваленко, О.С. Сычева.– К., 2009.– 654 с.
5. Недоступ А.В. Некоторые трудности и спорные вопросы лечения аритмий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.– 2007.– № 1.– С. 9–15.
6. Преображенский Д.В., Маренич А.В., Андрейченко Т.А. и др. Пропафенон: клиническая фармакология и эффективность при суправентрикулярных тахикардиях // Росс. кардиол. журн.– 2001.– № 4.– С. 93–98.
7. Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2015 року щодо лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями та запобігання раптовій серцевій смерті / S.G. Priori, C. Blomstrom-Lundqvist, A. Mazzanti et al. // Аритмологія.– 2016.– № 2 (18).– С. 5–36.
8. Руководство по нарушениям ритма сердца / Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына.– М.: Гэотар-Медиа, 2010.– 416 с.
9. Фогорос Р.М. Антиаритмические средства.– М., СПб: 1999.– 190 с.
10. Фомина И.Г., Ветлужский А.В., Тарзиманова А.И., Абрамова А.А. Эффективность и безопасность пропafenона при восстановлении и поддержании синусового ритма у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий – результаты открытого плацебо-контролируемого исследования // Кардиоваск. тер. и профил.– 2005.– № 2.– С. 67–73.
11. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation / The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators // New Engl. J. Med.– 2002.– Vol. 347.– P. 1825–1833. doi: 10.1056/NEJMoa021328.
12. Alboni P., Botto G.L., Baldi N. et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the «pill-in the-pocket» approach // New Engl. J. Med.– 2004.– Vol. 351.– P. 2384–2391. doi: 10.1056/NEJMoa041233.
13. Al-Khatib S.M., Allen LaPointe N.P.J., Chatterjee R. et al. Rate-

- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review // *Ann. Inter. Med.*– 2014.– Vol. 160.– P. 760–773. doi: 10.7326/M13-1467.
14. Allesie M.A., Bonke F.I., Kirhhof C.J. Atrial re-entry. *Cardiac Electrophysiology. Textbook* / Eds. M. Rosem, M.J. Janse, A.L. Wit. – Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company INC., 1990.– P. 555–571.
 15. Andersen S., Hansen M., Gislason G. et al. Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study // *Europace.*– 2009.– Vol. 11.– P. 886–891. doi: 10.1093/europace/eup119.
 16. Andrikopoulos G., Pastromas S., Tzeis S. Flecainide: Current status and perspectives in arrhythmia management // *World. J. Cardiol.*– 2015.– Vol. 7.– P. 76–85. doi: 10.4330/wjcv7.i2.76.
 17. Camm A.J., Capucci A., Hohnloser S.H. et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 57.– P. 313–321. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.046.
 18. Camm A., Lip G., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2719–2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
 19. Chevalier P., Durand-Dubief A., Burri H. et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2003.– Vol. 41.– P. 255–262. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02705-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02705-5).
 20. Dan G.-A., Martinez-Rubio A., Agewall S. et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP) // *Europace.*– 2018.– Vol. 20.– P. 731–732. doi: 10.1093/europace/eux373.
 21. Effect of antiarrhythmic agents moricizine on survival after myocardial infarction / The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II investigators // *New Engl. Med.*– 1992.– Vol. 327.– P. 227–233. doi: 10.1056/NEJM199207233270403.
 22. Issa Z., Miller J., Zipes D. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Comparison to Braunwald's Heart Disease.*– Saunders, 2012.– 744 p.
 23. Iwai T., Tanonaka K., Inoue R. et al. Sodium accumulation during ischemia induces mitochondrial damage in perfused rat hearts // *Cardiovasc. Res.*– 2002.– Vol. 55.– P. 141–149. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00282-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00282-1).
 24. Hohnloser S., Zabel M. Short- and long-term efficacy and safety of flecainide acetate for supraventricular arrhythmias // *Am. J. Cardiol.*– 1992.– Vol. 70.– P. 3A–9A; discussion 9A–10A. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91071-B](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91071-B).
 25. Kirchhof P., Andresen D., Bosch R. et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomized, open-tablet, blinded endpoint assessment trial // *Lancet.*– 2012.– Vol. 380.– P. 238–246. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60570-4.
 26. Kowey P.R., Dorian P., Mitchell L.B. et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*– 2009.– Vol. 2.– P. 652–659. doi: 10.1161/CIRCEP.109.870204.
 27. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110.– P. 1042–1046. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
 28. McNamara R.L., Bass E.B., Miller M.R. et al. Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/Technology assessment) // Agency for Healthcare Research and Quality.– 2001, Publication No. AHRQ 01-E026.
 29. Nguyen T., Hilmer S., Cumming R. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries // *Int. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 167.– P. 2412–2420. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.184.
 30. Pott C., Dechering D., Reinke F. et al. Successful treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with flecainide: a case report and review of the current literature // *Europace.*– 2011.– Vol. 13.– P. 897–901. doi: 10.1093/europace/euq517.
 31. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction / The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial investigators // *New Engl. Med.*– 1989.– Vol. 321.– P. 406–412. doi: 10.1056/NEJM198908103210629.
 32. Pritchett E., Wilkinson W. Mortality in patients treated with flecainide and encainide for supraventricular arrhythmias // *Am. J. Cardiol.*– 1991.– Vol. 67.– P. 976–980. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90170-P](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90170-P).
 33. Reiffel J.A., Murray K.T., Prystovsky E.N. *Propafenone. Cardiovascular drug therapy* / Ed. F.M. Messerly.– Philadelphia, 1996.– P. 1349–1360.
 34. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators // *New Engl. J. Med.*– 2000.– Vol. 342.– P. 913–920. doi: 10.1056/NEJM200003303421302.
 35. Roy D., Pratt C.M., Torp-Pedersen C. et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial // *Circulation.*– 2008.– Vol. 117.– P. 1518–1525. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723866.
 36. Schwartz P.J., Zaza A. The Sicilian Gambit revisited, theory and practice // *Eur. Heart J.*– 1992.– Vol. 13.– P. 23F–29F. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/13.suppl_F.23.
 37. Singh B.N. Arrhythmia control by prolonging repolarization: the concept and its potential therapeutic impact // *Eur. Heart J.*– 1993.– Vol. 14 (Suppl. H)– P. 14–23. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.suppl_H.14.
 38. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352.– P. 1861–1872. doi: 10.1056/NEJMoa041705.
 39. Vaughan Williams E.M. Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation // *J. Clin. Pharmacol.*– 1992.– Vol. 32.– P. 964–977. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1992.tb03797.x>.
 40. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective // *Clin. Epidemiol.*– 2014.– Vol. 6.– P. 213–220. doi: 10.2147/CLEP.S47385.

Антиаритмічні препарати: механізми дії, клінічні ефекти, показання до застосування**Г.М. Солов'ян, Т.В. Міхалева**

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Лекція присвячена одному з найбільш складних питань сучасної кардіології – застосуванню антиаритмічної терапії у клінічній практиці. Коротко розглянуті основні механізми аритмій, аспекти їх виникнення, підтримання й припинення. Узагальнені сучасні дані щодо електрофізіологічних механізмів порушень ритму серця, таких як циркуляція збудження (рієнтри) та аномалії генерації збудження (автоматії), а також ектопічні збудження у формі тригерної активності. Наведені відомості щодо ремоделювання властивостей іонних каналів. Розглянуто Сицилійський гамбіт, в якому механізми аритмій зіставлені з механізмами антиаритмічної дії препаратів. Наведена класифікація антиаритмічних препаратів, описані механізми їх дії, показання і протипоказання до застосування, побічні дії, а також особливості взаємодії.

Ключові слова: аритмія, потенціал дії, іонні канали, препарат, механізм дії, терапія.

Antiarrhythmic drugs: mechanisms of action, clinical effects, indications for use**G.M. Solovyan, T.V. Mikhaliyeva**

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The lecture is devoted to one of the most difficult problems of modern cardiology – the use of antiarrhythmic therapy in clinical practice. The basic mechanisms of arrhythmias, aspects of their onset, maintenance and termination are briefly described. The current evidence on the electrophysiological mechanisms of cardiac arrhythmias – re-entry, abnormal impulse formation, and trigger activity – is presented. The article contains information about the remodeling of ion channels properties. The Sicilian gambit is analyzed, in which the mechanisms of arrhythmias are compared to the mechanisms of anti-arrhythmic action of drugs. Classification of anti-arrhythmic drugs, their mechanisms of action, indications and contraindications, side effects, and interaction with other drugs are presented.

Key words: arrhythmia, potential of action, ion channels, drug, mechanisms of action, therapy.

До відома авторів

Правила, яких необхідно дотримуватися, надсилаючи статті до редакції «Українського кардіологічного журналу»

1. Надсилаючи статтю в «Український кардіологічний журнал», автор дає свою згоду на розміщення опублікованих статей або метаданих у реферативних наукометричних базах, до яких входить журнал (зокрема Google Академія, «Наукова періодика України», РИНЦ, системі CrossRef та ін.), а також на сайті «Українського кардіологічного журналу» (www.ucardioj.com.ua).

2. Стаття (українською, англійською або російською мовою) повинна супроводжуватися офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, і мати на першій сторінці візу наукового керівника. У кінці статті повинні стояти підписи всіх авторів. Сторінки із зазначеною інформацією слід відсканувати і надіслати електронною поштою у форматі *.jpg* або *.pdf*.

3. У вихідних даних статті обов'язково потрібно вказувати: 1) назву статті; 2) ініціали та прізвище автора (-ів); 3) установу, з якої вийшла робота (якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, необхідно позначити установи цифрами 1, 2, 3... і відповідно до нумерації поставити цифри біля прізвищ авторів); 4) місто; 5) ключові слова; 6) індекс УДК.

4. У кінці статті обов'язково потрібно вказати прізвище, ім'я, по батькові, поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду автора статті, який відповідає за листування. Ці дані публікуватимуться в журналі. Також необхідно додати номер телефону, за яким редакція може оперативно зв'язатися з авторами статті.

5. У кінці статті обов'язково потрібно надати трьома мовами (українською, російською та англійською) прізвище, ім'я, по батькові всіх авторів статті, назви установ, в яких вони працюють, міста, наукові ступені, вчені звання, посади, контактні дані. **За правильність написання прізвищ відповідальність несуть автори статті.** Транслітерацію необхідно виконувати відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Звертаємо увагу, що від правильності подання даних залежатиме статистика цитування публікацій у міжнародних наукометричних системах.

6. У кінці статті слід представити інформацію щодо **конфлікту інтересів** (напр., «Автор повідомляє про отримання гранту від компанії N на про-

ведення дослідження», або «Дослідження здійснено за підтримки...», або «Конфлікту інтересів немає») та **участі кожного автора** в написанні статті – огляд літератури, збір матеріалу, написання проекту статті, редагування тексту тощо.

7. Стаття має бути набрана у програмі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Інтервал між рядками – півтора, поля з усіх боків по 2 см. До діаграм, зроблених за допомогою програм Microsoft Excel або Microsoft Graph, слід додавати таблиці даних.

8. Оригінальні статті повинні мати такі розділи: вступ; мета; матеріал і методи дослідження; результати та їх обговорення; висновки. Огляди, лекції, спостереження з практики можуть оформлюватися інакше. Виклад статті має бути чітким, зрозумілим, стислим.

9. Усі рисунки та фотографії мають бути чіткими й контрастними і додаватися в електронному вигляді у форматі *.tif* або *.jpg*. У підписах до мікрофотографій необхідно вказувати ступінь збільшення і метод фарбування. Таблиці повинні бути компактними, мати назву. Заголовки окремих граф повинні відповідати їх змісту. На всі рисунки й таблиці в тексті потрібно робити посилання.

10. До статті обов'язково потрібно надати резюме трьома мовами, яке має містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, назву установи, ключові слова, мету, інформацію про матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки. Резюме до оригінальних досліджень має бути структурованим. Обсяг резюме – до 3000 знаків з пробілами.

11. Список літератури (в оригінальних статтях – не більше 25 джерел, в оглядах літератури – не більше 40 джерел) слід складати виключно **в алфавітному порядку**: спочатку праці українською та російською мовою, потім іноземною (останні друкуються в оригінальній транскрипції). Якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, необхідно вказати трьох авторів і «та ін.». Після назви статті потрібно вказати назву журналу або збірника, рік, том, номер, сторінки (від і до), а після назви монографії – місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок. **Якщо стаття має цифровий ідентифікатор DOI, його обов'язково слід зазначити наприкінці опису джерела.** На всі джерела літератури обов'яз-

ково потрібно робити цифрові посилання в тексті у квадратних дужках.

12. **Увага! Окремим блоком необхідно подавати список літератури латиницею (References), який дублюватиме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься відповідно до вимог міжнародних баз даних.** Якщо в наведеному джерелі кількість авторів – п'ять і більше, то в списку References необхідно зазначати **прізвища всіх авторів без винятку.** Структура бібліографічного посилання для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, має виглядати так: всі автори (транслітерація), назва англійською (брати з англійського резюме), назва видання курсивом (транслітерація і англійський переклад), вихідні дані з позначеннями англійською мовою, вказівка на мову статті в дужках – (in Ukr.) або (in Russ.). Джерела, які в основному списку подаються латиницею, повторюються в списку References, але роз-

ділові знаки ставляться згідно із зарубіжними бібліографічними стандартами.

13. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих скорочень назв одиниць вимірювання, фізичних, хімічних і математичних величин) не допускається.

14. У статтях потрібно використовувати систему CI і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріал і методи».

15. Журнал не публікує статей рекламного характеру та тих, які вже надруковані в інших виданнях.

16. Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті, а також публікувати їх у вигляді коротких повідомлень і анотацій.

17. Статтю потрібно надсилати в електронному вигляді – на адресу видавництва: 4w@4w.com.ua

Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури¹

Для статей кирилицею:

Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Назарчук О.А., Палій В.Г., Гончар О.О. та ін. Мікробіологічна оцінка ефективності сучасних антисептиків, антимікробних матеріалів // Клініч. фармація. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 8–11.

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

Nazarchuk OA, Paliy VG, Gonchar OO, Oliynyk DP, Nazarchuk GG, Paliy IG. The microbiological analysis of the effectiveness of modern antiseptics and antimicrobial materials. *Klinichna farmatsiia [Clinical pharmacy]*. 2014;18(4):8–11(in Ukr.).

Для статей латиницею:

Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117 (8). – P. 1037–1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780.

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, André-Fouët X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*. 2008;117(8):1037–1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780.

Для монографій кирилицею:

Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Дзяк Г.В., Жарінов О.Й. Фібриляція передсердь. – Київ: Четверта хвиля, 2011. – 192 с.

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

Dziak GV, Zharinov OI. Atrial fibrillation. Kyiv: Chetverta hvylya, 2011. 192 p. (in Ukr.).

¹ Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, другий – згідно зі стандартом СВЕ. Списки літератури латиницею публікуються на сайті журналу (www.ucardioj.com.ua).